VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DIE

DIURETISCHE WIRKUNG DER DIGITALIS

UND DES

DIGITALINS AN MENSCHEN UND THIEREN.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

Dr. Phil. FRANZ PFAFF

AUS BRNIAN (BÖHMEN).

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1893.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: Prof. Dr. Schmiedeberg.

Seitdem Withering im Jahre 1785 in seinem Buche: „An account of the foxglove“ die Digitalis in die Praxis eingeführt und zugleich auch die Indicationen für die rationelle Anwendung derselben näher präcisirt hatte, ist dieses Mittel eines der geschätztesten und beststudirtesten der inneren Medicin geworden. Hunderte von Abhandlungen sind über Anwendung der Digitalis und ihre Wirkung geschrieben worden und immer noch scheint dieses Thema, nach Publicationen allerneuesten Datums zu schliessen, nicht erschöpft zu sein.

Die gebräuchlichste Form der Anwendung war immer die der Blätter als Infus, die auch heute noch die allgemeinste ist. Natürlich ist hierbei eine nur halbwegs genaue Dosirung der zur Verwendung kommenden Bestandtheile vollständig ausgeschlossen, da die Wirksamkeit eines Infuses von so vielen Factoren abhängt — wie Standort und Alter der Pflanze, Zeit des Einsammelns vor, während oder nach der Blüthe, Art des Trocknens, Dauer des Aufbewahrens, Bereitung des Infuses u. s. w. — deren Einfluss unmöglich genauer veranschlagt werden kann.

Um diesem Uebelstande abzuhelfen, wurden von verschiedensten Seiten Untersuchungen angestellt, um die wirksamen Bestandtheile der Digitalis purpurea zu isoliren. Als mittelbare Folge dieser Bestrebungen kamen Handelspräparate auf, die aber je nach der Darstellung eine total verschiedene Zusammensetzung zeigten. So unter-

schied man ein französisches und ein deutsches Digitalin, die sich schon durch ihre Löslichkeit oder Unlöslichkeit im Wasser als vollkommen verschiedene Substanzen erwiesen. Aber auch die Präparate ein und desselben Ursprungs hatten wieder eine sehr wechselnde Zusammensetzung, da sie, wie später gezeigt wurde, nur aus Gemengen wirksamer und unwirksamer Bestandtheile der Digitalis zusammengesetzt waren und nicht wirkliche chemische Individuen darstellten. Auch das krystallinische Nativelle'sche Digitalin machte hiervon keine Ausnahme, wie Flückiger[1]) nachgewiesen hatte. Mit der Isolirung der einzelnen Bestandtheile der Digitalis haben sich seit Mitte dieses Jahrhunderts besonders Homolle, Kosman, Walz, Lebourdais, Homolle und Quevenne, Nativelle u. A. abgegeben. Die Ergebnisse dieser Arbeiten differirten aber oft sehr unter einander, und manche, von den Autoren als chemisch rein angesehene Substanz war, wie besonders Schmiedeberg nachgewiesen, doch noch mit verschiedenen Digitalisbestandtheilen oder deren Zersetzungsproducten vermischt.

Schmiedeberg[2]) isolirte von genuinen Bestandtheilen der Digitalis purpurea drei wirksame und ausserdem das Digitonin; die ersteren sind das Digitalin, Digitaleïn und Digitoxin. Andere wirksame und unwirksame Producte, die sich sowohl aus der getrockneten Pflanze selber, wie aus den Handelsdigitalinen darstellen lassen, sieht Schmiedeberg als Zersetzungsproducte an, da er aus seinen genuinen Substanzen mehrere derselben, durch Einwirkung chemischer Agentien, hat darstellen können, so aus dem Digitonin das Digitoresin, Digitoneïn und Digitogenin, ferner das Digitaliresin aus dem Digitalin und das Toxiresin aus dem nicht glykosidischen Digitoxin.

Von diesen Zersetzungsproducten hat Perrier[3]) im hiesigen Institut das Toxiresin und das Digitaliresin auf ihre pharmakologischen Wirkungen untersucht. Mit der Prüfung der von Schmiedeberg dargestellten drei Hauptproducte, Digitalin, Digitaleïn und Digitoxin, hatte sich dagegen Koppe[4]) beschäftigt. Seine Resultate haben ergeben, dass diese Bestandtheile der Digitalis im Grossen und Ganzen die gleichen Wirkungen haben und nur durch quantitative Unterschiede von einander abweichen. Das Gesammtbild der Vergiftung war immer das der bekannten Digitaliswirkung. Am

1) Chem. Centralblatt 1873.
2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. S. 18.
3) Ebenda. Bd. IV. S. 191.
4) Ebenda. Bd. III. S. 274.

stärksten giftig zeigte sich das Digitoxin. Bei Digitalin und Digitaleïn konnte Koppe nicht einmal quantitative Unterschiede bemerken. Mit der quantitativen Prüfung dieser beiden Substanzen hatte er sich jedoch nicht eingehender beschäftigt, immerhin glaubte er doch annehmen zu dürfen, dass eine 6—10fache Menge derselben nöthig sei, um den gleichen Effect zu erzielen, wie durch das Digitoxin. Mit diesem hatte Koppe auch an sich selbst experimentirt. Die Resultate dieses Versuches fielen aber derartig aus, dass an eine therapeutische Anwendung dieses leicht rein darzustellenden und äusserst wirksamen Präparates nicht zu denken war.

Für eventuelle therapeutische Versuche waren daher noch das Digitalin und das Digitaleïn in Erwägung zu ziehen.

Das Digitonin, das viel Aehnlichkeit mit dem Saponin hat, konnte bei der Digitalistherapie nicht in Betracht kommen. Die Reindarstellung dieser Substanzen war aber derartig schwierig, dass der Anwendung dieser, nach Ansicht Schmiedeberg's (l. c.) sonst brauchbaren Präparate der hohe Kostenpunkt entgegenstand. Es verblieb also vorläufig wieder bei der Anwendung des gewöhnlichen Digitalisinfuses, wenigstens in Deutschland. In anderen Ländern, so in Italien und Frankreich, werden auch die unreinen Digitalinpräparate des Handels gebraucht. — Neuerdings wird das Digitalin von der Firma F. C. Boehringer & Söhne in Mannheim dargestellt und unter der Bezeichnung „Digitalin verum" in den Handel gebracht. Dieses Digitalin verum ist identisch mit dem Schmiedeberg'schen Digitalin. Es hat genau dieselben Eigenschaften und die gleiche Zusammensetzung. Letztere wird durch vorzüglich übereinstimmende Analysen[1]) erhärtet, denn Schmiedeberg fand im Mittel von vier Verbrennungen

$$\left.\begin{matrix} C\ 59{,}95 \\ H\ 8{,}05 \end{matrix}\right\} \text{ und Kiliani } \begin{matrix} 59{,}97 \\ 8{,}07. \end{matrix}$$

Auf Veranlassung von Herrn Professor Schmiedeberg habe ich die therapeutisch in Betracht kommenden Wirkungen dieses wahren Digitalins im Vergleich zu denen eines Digitalisinfuses einer pharmakologischen Untersuchung unterworfen. Als Vergleichspunkte wurde die charakteristische Wirkung der Digitalis auf den Blutdruck und die Diurese gewählt. Dass letztere in geeigneten Krankheitsfällen günstig beeinflusst wird, hat ja bekanntlich Withering zuerst gezeigt. Spätere in dieser Richtung angestellte Versuche an gesunden Individuen haben widersprechende Resultate ergeben. So fand Wino-

1) Kiliani, Archiv der Pharmacie 1892.

gradoff[1]) keine Vermehrung der Diurese durch Digitalis, während Brunton[2]) eine solche entschieden aufrecht erhält. Diuretische Versuche an Thieren wurden von Bouley und Regnal[3]) gemacht und zwar an Pferden, die unter Einwirkung der Digitalis eine reichliche Vermehrung der Diurese zeigten. Siegmund[4]), der als Versuchsthiere Kaninchen benutzte und diesen Digitalis per os eingab, constatirte gleichfalls eine Steigerung der Diurese. Brunton und Power[5]) experimentirten an Hunden in der Aethernarkose. Auf die dabei erhaltenen Resultate werden wir später eingehen.

Ich habe das Digitalin in Bezug auf seine diuretische Wirkung an Kaninchen, Hunden und Katzen geprüft und auch, weniger um frühere Angaben zu controliren, als um Vergleichszahlen zu erhalten, die Einwirkung eines Digitalisinfuses auf diese drei Thierspecies ausgedehnt.

Um Wiederholungen zu vermeiden, sei vorausgeschickt, dass ich das Digitalisinfus folgendermaassen darstellte: 2 g ganz fein gepulverte Digitalisblätter wurden mit 20 ccm kochendem Wasser übergossen und durch fünf Minuten, unter öfterem Umschütteln, heissen Wasserdämpfen ausgesetzt, hierauf sogleich durch ein trocknes Faltenfilter filtrirt. Das abgekühlte Filtrat wurde zu den Injectionen benutzt.

Das Digitalin verum hingegen wurde immer in alkoholischer Lösung angewandt, und zwar entsprach 1 ccm dieser 8 Proc. Alkohol enthaltenden Lösung einem halben Milligramm Digitalin. Der Zusatz des Alkohols geschah erstens, um schneller das Digitalin lösen zu können, und dann, um diese Auflösung conserviren zu können, da in einer rein wässerigen Digitalinlösung sehr schnell Schimmelvegetationen wuchern.

Bei Kaninchen und Hunden wurde der Harn durch in die Ureteren eingebundene Canülen in gewogene Glasschälchen direct übergeführt. Bei Katzen stösst das Einführen von Canülen in die Ureteren oft auf derartige technische Schwierigkeiten, dass ich schliesslich von dieser gebräuchlichen Art des Harnauffangens Abstand nahm und einer Modification den Vorzug gab, die das Einführen der Canülen umging. Das Verfahren wird bei den bezüglichen Versuchen angeführt werden.

In einigen Versuchen wurde den Thieren, um denselben einen

1) Archiv der path. Anatomie. Bd. XXII. S. 457.
2) On Digitalis: with some Observations on the urine. London 1868.
3) Vgl. Brunton, l. c.
4) Virchow's Archiv der path Anatomie. Bd. VI. S. 238.
5) Proceedings of the Royal Society. No. 153. 1874.

grösseren Wasservorrath und mithin die Bedingungen zu einer verstärkten Diurese zu geben, Kochsalzlösung in die Vena jugularis injicirt. Es möge daher ein Versuch hier wiedergegeben werden, der den Einfluss einer solchen Kochsalzinjection auf die Diurese veranschaulichen soll. Natürlich muss die Injection langsam geschehen, damit nicht eine zu grosse Quantität der Flüssigkeit auf einmal ins Herz des Versuchsthieres gelangt und dadurch ein starker Reiz ausgeübt wird.

Versuch 1. Kaninchen 2350 g. 24 Stunden vor dem Versuch keine Nahrung mehr gereicht. 8 h. Morgens 3 g Urethan, Canülen in die Ureteren eingeführt. Carotis mit dem Kymographen verbunden. Canüle in der Vena jug.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
10 h 5 m bis 10 h 15 m	1,37	92—100	
10 h 15 m bis 10 h 25 m	1,24	96—98	
10 h 25 m bis 10 h 35 m	1,57	98—102	Heftige Bewegungen.
10 h 35 m bis 10 h 45 m	1,08	100—104	Heftige Bewegungen.
10 h 45 m bis 10 h 55 m	1.06	98—102	Bewegungen.
10 h 55 m bis 11 h 5 m	1,02	102—108	
11 h 05 m bis 11 h 15 m	0,79	108—112	11 h. 7 m. 10 ccm 1,25 proc. Kochsalzlösung injicirt in die Vena jug. dextra.
11 h 15 m bis 11 h 25 m	1,03	100—114	
11 h 25 m bis 11 h 35 m	0,78	104—114	Spontane Bewegungen.
11 h 35 m bis 11 h 45 m	1,77	112—120	11 h 37 m 15 ccm Kochsalzlösung injicirt.
11 h 45 m bis 11 h 55 m	1,57		
11 h 55 m bis 12 h 5 m	1,50	98—114	
12 h 5 m bis 12 h 15 m	1,42	99—108	
12 h 15 m bis 12 h 25 m	0,89	90—96	

Versuch abgebrochen. Das Thier verblutet.

Aus dem Versuch ist also ersichtlich, dass eine Injection von 10 ccm 1,25 proc. Kochsalzlösung die Diurese gar nicht beeinflusst hat, und dass eine darauf folgende Injection von 15 ccm die Diurese auch nur sehr wenig vermehrt. Und zwar stieg die Harnzunahme sofort nach der Injection, um sehr bald wieder auf die Norm abzufallen. Mit der Vermehrung der Diurese stieg auch der Blutdruck, der aber auch beim Nachlassen der Diurese wieder normal wurde.

Die folgenden Versuche geben nun die Einwirkung von Digitalisinfusinjection auf Kaninchen wieder.

Versuch 2. Kaninchen von 2150 g Körpergewicht. Kein Narcoticum. Operation begonnen 3 h. 10 m., beendet 4 h. 15 m. Tracheo-

tomie, jedoch ohne künstliche Athmung. Im Anfang kam aus dem rechten Ureter der Harn bluthaltig, mit dem Auffangen des Harns wurde daher gewartet, bis derselbe kein Blut mehr enthielt.

Zeit	Harnmenge in 25 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
4 h 50 m bis 5 h 15 m	0,98	98—100	Normal-Harn.
5 h 15 m bis 5 h 40 m	0,67	100—102	
5 h 40 m bis 6 h 5 m	1,49	—	5 h. 40 m. 1 ccm Digitalisinfus in die Vena jug. injicirt.
6 h 5 m bis 6 h 30 m	2,39	104—108	
6 h 30 m bis 6 h 55 m	2,12	102—106	6 h. 51 m. bis 6 h. 57 m. 1 ccm Digitalis injicirt.

Nach der letzten Injection nahm die Harnmenge sehr rasch ab. Der Blutdruck wechselte sehr, stieg aber nicht mehr so hoch wie vor der Injection. 7 h. 1 m. bekam das Thier Krämpfe. 7 h. 4 m. Cornealreflexe äusserst träge. Starke Dyspnoe. 7 h. 5 m. künstliche Athmung. 7 h. 7 m. Tod, nachdem der Blutdruck vorher rasch gesunken war.

Versuch 3. Kaninchen 1950 g. 3 g Urethan um 1 h. per os gegeben. 2 h. 45 m. tiefe Narkose. 3 h. 15 m. Operation begonnen, 3 h. 50 m. beendet. 4 h. 15 ccm physiologische Kochsalzlösung in die Vena injicirt.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
4 h 5 m bis 4 h 15 m	0,15	102—110	
4 h 15 m bis 4 h 25 m	0,16		
4 h 25 m bis 4 h 35 m	0,19	110	4 h. 45 m. bis 4 h. 49 m. 1,5 ccm Digitalisinfus in Vena jug. injicirt.
4 h 35 m bis 4 h 45 m	0,18		
4 h 45 m bis 4 h 55 m	0,36	110—116	
4 h 55 m bis 5 h 5 m	0,54	—	Gerinnsel in der Carotis.
5 h 5 m bis 5 h 15 m	0,68	102—104	
5 h 15 m bis 5 h 25 m	0,72	104	
5 h 25 m bis 5 h 35 m	0,81	—	Gerinnsel.
5 h 35 m bis 5 h 45 m	0,74	102—104	
5 h 45 m bis 5 h 55 m	0,62	100	
5 h 55 m bis 6 h 5 m	0,65	100—102	
6 h 5 m bis 6 h 15 m	0,66	100—102	
6 h 15 m bis 6 h 25 m	0,68	100	
6 h 25 m bis 6 h 35 m	0,66	98—100	
6 h 35 m bis 6 h 45 m	0,67	98—100	
6 h 45 m bis 6 h 55 m	0,73	96	6 h. 46 m. bis 6 h. 52 m. 1,5 ccm Digitalis.
6 h 55 m bis 7 h 5 m	0,85	118	
7 h 5 m bis 7 h 15 m	0,90	—	Gerinnsel.
7 h 15 m bis 7 h 25 m	0,99	108—110	
7 h 25 m bis 7 h 35 m	0,82	110—114	

Versuch abgebrochen. Thier durch Verbluten getödtet.

Versuch 4. Kaninchen 2250 g. 2 h. 45 m. 2 g Urethan per os gegeben. 3 h. 50 m. Operation beendet.

Zeit	Harnmenge in 20 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
3 h 50 m bis 4 h 10 m	1,09	94—98	4 h. 9 m. 15 ccm physiol. Kochsalzlösung in die Vena jug. sehr langsam injicirt.
4 h 10 m bis 4 h 30 m	1,01	94—98	
4 h 30 m bis 4 h 50 m	0,76	106—108	4 h. 30 m. 1 ccm Digitalis.
4 h 50 m bis 5 h 10 m	1,44	—	Gerinnsel in der Carotis. Die andere Carotis mit dem Kymographen verbunden.
5 h 10 m bis 5 h 30 m	1,44	114—120	
5 h 30 m bis 5 h 50 m	2,12	120—134	
5 h 50 m bis 6 h 10 m	1,69	132—138	
6 h 10 m bis 6 h 30 m	1,33	129—138	
6 h 30 m bis 6 h 50 m	0,79	120—124	
6 h 50 m bis 7 h 10 m	0,73	—	6 h. 50 m. 1,5 ccm Digitalis. Carotis Gerinnsel. Harn nur aus rechtem Ureter.
7 h 10 m bis 7 h 30 m	1,67	119—138	
7 h 30 m bis 7 h 50 m	0,71	118—122	

Die Ergebnisse dieser Versuche zeigen deutlich, dass bei Kaninchen auf Injectionen von Digitalisinfus in die Vene ein Steigen des Blutdrucks und gleichzeitig auch der Diurese stattfindet. In Versuch 3 betrug dieselbe zeitweise das Vierfache des normalen Quantums. Die Vermehrung der Diurese und des Blutdrucks gingen nicht immer vollständig proportional, d. h. das grösste Quantum des secernirten Harns findet sich nicht immer zur Zeit des höchsten Blutdrucks, und sind daher die erhaltenen Resultate zusammengefasst die, dass bei durch Digitalis bei Kaninchen erzeugter Blutdrucksteigerung auch die Secretion des Harns im Allgemeinen zunimmt.

Ein oder das andere Mal fand direct nach der Injection der Digitalis eine kleine Abnahme des Harnquantums statt, was wohl durch die Injection an und für sich veranlasst sein dürfte. Beim Ansteigen des Blutdrucks wurden die Pulsvolumina auch meist grösser, doch war dieses Verhalten kein constantes. — Es mögen nun einige Versuche mit Digitalininjectionen wiedergegeben werden.

Versuch 5. Kaninchen 2750 g. Um 1 Uhr Nachmittags 2,5 g Urethan per os. 2 h. 55 m. war das Thier taumelig, aber nicht tief narkotisirt. Operation beendet 3 h. 51 m.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
3 h 58 m bis 4 h 8 m 4 h 8 m bis 4 h 18 m	0,28 0,29	108—110	Thier von Zeit zu Zeit unruhig

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
4 h 18 m bis 4 h 28 m	0,27	110—116	
4 h 28 m bis 4 h 38 m	0,28		
4 h 38 m bis 4 h 48 m	0,30	116—120	4 h. 40 m. ½ mg Digitalin.
4 h 48 m bis 4 h 58 m	0,32	118—122	
4 h 58 m bis 5 h 8 m	0,40	118—122	Gerinnsel in der Carotis.
5 h 8 m bis 5 h 18 m	0,37	116—118	
5 h 18 m bis 5 h 28 m	0,35	108—116	
5 h 28 m bis 5 h 38 m	0,26	108—114	5 h. 36 m. ½ mg Digitalis.
5 h 38 m bis 5 h 48 m	0,45	108—120	Andere Carotis präparirt.
5 h 48 m bis 5 h 58 m	0,70	108—120	
5 h 58 m bis 6 h 8 m	0,85	116—118	Gerinnsel.
6 h 8 m bis 6 h 18 m	0 66	116—118	
6 h 18 m bis 6 h 28 m	0,64	114—116	Grosse Pulsationen.
6 h 28 m bis 6 h 38 m	0,57	92—150	Sehr schwankender Blutdruck.
6 h 38 m bis 6 h 48 m	0,43	92—150	Sehr schwankender Blutdruck.
6 h 48 m bis 6 h 58 m	0,17	116—130	6 h. 55 m. ½ mg Digitalin.

Diurese blieb von nun an niedrig, auch wenn mehr Digitalin injicirt wurde. Versuch daher abgebrochen. Thier verblutet.

Versuch 6. Kaninchen 2350 g. 3 g Urethan per os. Operation wie gewöhnlich.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 20 m bis 11 h 30 m	1,30	116—124	
11 h 30 m bis 11 h 40 m	1,01	104—114	
11 h 40 m bis 11 h 50 m	0,96	98—122	11 h. 48 m. bis 11 h. 52 m. 1⅕ mg
11 h 50 m bis 12 h — m	3,00	114—118	Digitalin.
12 h — m bis 12 h 10 m	5,13	108—110	
12 h 10 m bis 12 h 20 m	2,60	100—106	
12 h 20 m bis 12 h 30 m	1,34	102—106	

Versuch abgebrochen. Thier verblutet.

Versuch 7. Kaninchen 2 kg 200 g. 12 h. 30 m. 3 g Urethan per os. 2 h. sehr tiefe Narkose. 2 h. 5 m. Operation begonnen, 2 h. 45 m. Operation beendet. Thier 24 Stunden vor dem Versuch nichts zu fressen bekommen. Keine Kochsalzlösung injicirt.

Zeit	Harnmenge in 15 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
3 h — m bis 3 h 15 m	0,35	100—106	Harn etwas Blut enthaltend.
3 h 15 m bis 3 h 30 m	0,56	104—114	Harn etwas Blut enthaltend.
3 h 30 m bis 3 h 45 m	0,46	104—106	Sehr wenig Blut noch im Harn.
3 h 45 m bis 4 h — m	0,55	104—126	3 h. 45 m. bis 3 h. 47 m. 1 ccm Digitalinlösung injicirt = ½ mg.
4 h — m bis 4 h 15 m	0,83	102—106	
4 h 15 m bis 4 h 30 m	1,00	104—106	Harn normal.
4 h 30 m bis 4 h 45 m	0,87	110	Gerinnsel entfernt.
4 h 45 m bis 5 h — m	0,86	108—110	Harn klar.

Zeit	Harnmenge in 15 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
5 h — m bis 5 h 15 m	0,86	108—118	5 h. 15 m. bis 5 h. 17 m. 1 ccm Digitalin injicirt.
5 h 15 m bis 5 h 30 m	0,98	100—112	Gerinnsel. Andere Carotis präparirt.
5 h 30 m bis 5 h 45 m	1,43	128—132	
5 h 45 m bis 6 h — m	1,28	112—108	
6 h — m bis 6 h 10 m (in 10 Minuten)	0,53	112—120	6 h. 10 m. bis 6 h. 12 m. 10 ccm Digitalinlösung injicirt.
6 h 10 m bis 6 h 25 m	0,87	139—132	
6 h 25 m bis 6 h 40 m	1,79	130—136	
6 h 40 m bis 6 h 55 m	1,23	114—132	
6 h 55 m bis 7 h 10 m	0,99	100—110	7 h. 10 m. noch 1 ccm Digitalin injicirt.
7 h 10 m bis 7 h 15 m	—	110—116	Blutdruck stieg.

Versuch abgebrochen um 7 h. 15 m.

Versuch 8. Kaninchen 2050 g. Keine Nahrung 24 Stunden vorher. 8 h. 3 g Urethan. Gute Narkose. 9 h. 20 m. aufgebunden. 9 h. 42 m. Operation beendet.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
10 h — m bis 10 h 10 m	0,36	88— 92	
10 h 10 m bis 10 h 20 m	0,28	88— 92	
10 h 20 m bis 10 h 30 m	0,24	94— 98	
10 h 30 m bis 10 h 40 m	0,21	98—100	10 h. 38 m. bis 10 h. 48 m. 10 ccm 1,25 proc. Kochsalzlösung in die Vena jug. injicirt.
10 h 40 m bis 10 h 50 m	0,48	98—104	
10 h 50 m bis 11 h — m	0,31	100—106	10 h. 58 m. bis 11 h. 10 ccm Kochsalzlösung injicirt.
11 h — m bis 11 h 10 m	0,68	104—106	
11 h 10 m bis 11 h 20 m	0,60	98—102	
11 h 20 m bis 11 h 30 m	0,86	100—108	11 h. 20 m. bis 11 h. 22 m. ½ mg Digitalin.
11 h 30 m bis 11 h 40 m	1,79	98—102	
11 h 40 m bis 11 h 50 m	0,81	96—102	
11 h 50 m bis 12 h — m	3,36	104—112	11 h. 50 m. bis 11 h. 52 m. 2 mg Digitalin.
12 h — m bis 12 h 10 m	10,13	110—114	
12 h 10 m bis 12 h 20 m	3,51	104—114	
12 h 20 m bis 12 h 30 m	1,52	98—100	

Auch in diesem Versuch hatte die erste Injection von 10 ccm Kochsalzlösung nur eine geringe Vermehrung der Diurese hervorgebracht. Eine darauf folgende Injection eines gleichen Quantums 1,25 proc. Kochsalzlösung vermehrte die Harnmenge um das Doppelte der normalen Menge. Doch verminderte sich das Quantum schon in den nächsten 10 Minuten. Durch Digitalin wurde dagegen eine constante Harnvermehrung hervorgebracht, die zeitweise weit über das 20fache der normalen Menge betrug.

Versuch 9. Kaninchen 2300 g. 24 Stunden vor dem Versuch ohne Nahrung geblieben. 8 h. 20 m. 3 g Urethan per os. 9 h. 5 m.

Operation begonnen. 9 h. 30 m. beendet, dann mit dem Kymographen verbunden.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
9 h 35 m bis 9 h 45 m	0,96	88— 94	
9 h 45 m bis 9 h 55 m	0,76	88— 92	
9 h 55 m bis 10 h 5 m	0,94	96—100	
10 h 5 m bis 10 h 15 m	0,78	96—102	10 h. 15 m. bis 10 h. 17 m. 1,5 mg Digitalin.
10 h 15 m bis 10 h 25 m	2,24	102—108	Die ersten Minuten nach der Injection
10 h 25 m bis 10 h 35 m	3,36	98—102	Diurese langsamer, dann sehr beschleunigt.
10 h 35 m bis 10 h 45 m	2,01	92—102	
10 h 45 m bis 10 h 55 m	1,86	96—102	
10 h 55 m bis 11 h 5 m	1,07	90—104	
11 h 5 m bis 11 h 15 m	1,33	98—106	11 h. 15 m. bis 11 h. 18 m. 15 ccm
11 h 15 m bis 11 h 25 m	3,62	104—126	1,25 proc. Kochsalzlösung in Vena
11 h 25 m bis 11 h 35 m	2,45	100—108	jug. injicirt.
11 h 35 m bis 11 h 45 m	1,77	98—108	
11 h 45 m bis 11 h 55 m	1,76	100—108	
11 h 55 m bis 12 h 5 m	1,58	102—112	
12 h 5 m bis 12 h 15 m	4,98	110—116	12 h. 7 m. bis 12 h. 10 m. noch 10 ccm
12 h 15 m bis 12 h 25 m	3,40	100—110	Kochsalzlösung injicirt.
12 h 25 m bis 12 h 35 m	3,05	104—110	
12 h 35 m bis 12 h 45 m	2,93	102—110	
12 h 45 m bis 12 h 55 m	3,83	108—116	12 h. 45 m. bis 12 h. 47 m. 1,5 mg Digitalin, Pulse grösser.
12 h 55 m bis 1 h 5 m	5,44	116—132	
1 h 5 m bis 1 h 15 m	4,88	102—112	Pulse noch grösser.

Versuch abgebrochen, Thier verblutet.

Versuch 10. Kaninchen 2200 g. 12 Uhr 1,4 g Chloralhydrat per os. 2 h. 30 m. ziemlich tiefe Narkose, Operation begonnen, die 3 h. 10 m. beendet war.

Zeit	Harnmenge in 15 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
3 h 25 m bis 3 h 40 m	0,68	84— 96	
3 h 40 m bis 3 h 55 m	0,63	90—102	
3 h 55 m bis 4 h 10 m	1,08	100—110	3 h. 55 m. bis 3 h. 59 m. 1 mg Digitalin
4 h 10 m bis 4 h 25 m	3,56	90—100	in die Vena jug. injicirt.
4 h 25 m bis 4 h 40 m	1,86	80— 96	
4 h 40 m bis 4 h 55 m	0,35	80— 94	

Um den Blutdruck künstlich herabzusetzen, wurde nun so lange Chloralhydrat in die Vena jug. injicirt, bis die Blutdruckhöhe nur 30 mm Hg. betrug. Hierauf wurden 4 mg Digitalin injicirt. Es wurde zwar der Blutdruck dadurch erhöht, aber nicht erheblich, durch darauf folgende Injection von Coffëin wurde auch die Diurese nicht mehr vermehrt. Unter Krämpfen und schnellem Sinken des Blutdruckes Tod um 6 h. 15 m.

Versuch 11. Männliches Kaninchen 2050 g. 2 h. 40 m. Nachmittags 1,2 g Chloralhydrat. 3 h. 30 m. Operation begonnen, 3 h. 45 m.

beendet. „Blasenschnitt.“ „Trichterröhre.“ Operationsmethode ist bei den Experimenten mit Katzen angegeben.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
4 h — m bis 4 h 10 m	0,28	82— 84	Pulsation sehr klein.
4 h 10 m bis 4 h 20 m	0,27	82— 84	= = =
4 h 20 m bis 4 h 30 m	0,27	76— 80	
4 h 30 m bis 4 h 40 m	0,26	76— 80	
4 h 40 m bis 4 h 50 m	0,28	68— 70	4 h. 40 m. bis 4 h. 42 m. 1 mg Digitalin in Vena jug. injicirt.
4 h 50 m bis 5 h — m	0,29	68— 70	
5 h — m bis 5 h 10 m	1,08	76— 86	Pulsation grösser.
5 h 10 m bis 5 h 20 m	1,72	84— 86	
5 h 20 m bis 5 h 30 m	1,93	88— 90	
5 h 30 m bis 5 h 40 m	1,36	80— 94	5 h. 40 m. bis 5 h. 43 m. 1½ mg Digitalin.
5 h 40 m bis 5 h 50 m	1,19	76— 98	
5 h 50 m bis 6 h — m	2,62	86— 90	
6 h — m bis 6 h 10 m	2,44	84— 90	
6 h 10 m bis 6 h 20 m	2,44	—	Gerinnsel in der Carotis.
6 h 20 m bis 6 h 30 m	1,39	94— 96	6 h. 20 m. bis 6 h. 22 m. 2 mg Digitalin.
6 h 30 m bis 6 h 40 m	1,09	92—100	
6 h 40 m bis 6 h 50 m	3,17	84—102	Grosse Athmungscurven.
6 h 50 m bis 7 h — m	2,66	80— 96	= =
7 h — m bis 7 h 10 m	2,01	82— 98	= =

7 h. 10 m. Versuch abgebrochen. Thier verblutet. — Ohne vorhergehende Kochsalzinjection wurde in diesem Versuch durch Digitalin eine Diurese erzielt, die zeitweilig mehr als das Zehnfache der Normalquantität betrug!

Aus den Ergebnissen dieser ganzen Versuchsreihe geht hervor, dass Digitalin bei Kaninchen ganz analog der Digitalis Blutdruck und Diurese steigert und zwar nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ mindestens der Digitalis gleichwerthig sich erwies. Auch bei durch Morphium narkotisirten Kaninchen stieg die Diurese durch Digitalin um ein Mehrfaches der normalen Quantität. Da die Versuche jedoch keine sonstigen abweichenden Erscheinungen boten, unterlasse ich die Wiedergabe der Protokolle.

Der nun folgende Versuch soll den Einfluss grösserer, schnell aufeinander folgender Digitalininjectionen auf Kaninchen veranschaulichen.

Versuch 12. Kaninchen 1900 g. 24 Stunden vor dem Versuch kein Fressen mehr. 7 h. 20 m. Morgens 3 g Urethan per os. Operation begonnen 9 h. 2 m., beendet 9 h. 40 m.

Zeit	Harnmenge	Blutdruck	Bemerkungen
9 h 50 m bis 10 h 5 m	0,85	114—120	Harn blutig.
10 h 5 m bis 10 h 20 m	0,84	118—130	Thier bewegt sich spontan.

Zeit	Harn-menge	Blutdruck	Bemerkungen
10 h 20 m bis 10 h 40 m	—	110—124	Harn aus einem Ureter normal, aus dem
10 h 40 m bis 10 h 55 m	0,97	114—122	anderen bluthaltig. Canüle gereinigt. Normaler Harn.
10 h 55 m bis 11 h 10 m	0,60	112—118	11 h. 17 m. bis 11 h. 19 m. 2 mg Digitalin in Vena jug. injicirt.
11 h 10 m bis 11 h 50 m	3,22	—	11 h. 31 m. bis 11 h. 33 m. noch 2 mg.

Nach der ersten Injection nahm die Diurese sehr zu, Blutdruck aber nicht; dieser stieg erst nach der zweiten Injection bis 144, Pulse dabei grösser werdend — hingegen war die Diurese, als der Blutdruck sehr hoch, geringer —, erst als derselbe nach und nach fiel, stieg dieselbe. 11 h. 57 m. bis 11 h. 59 m. wieder 2 mg Digitalin. Blutdruck stieg wieder bis 140, dabei Puls grösser und langsamer werdend. Es wurden bis 12 h. 49 m. noch dreimal 2 mg Digitalin injicirt. Nach den beiden ersten Injectionen stieg jedesmal der Blutdruck bis 152 und blieb längere Zeit sehr hoch, dabei verschwand die Diurese vollständig. Pulsvolumen wurden grösser, Schlagfolge aber verlangsamt, denn im Anfang in 11 Sec. 46 Pulsationen, jetzt 33. Athmung blieb ziemlich gleich. Nach der dritten Injection, also nach 12 mg Digitalin, sank auch der Blutdruck rapid und sehr bald Herzstillstand.

Dieser Versuch zeigt uns, dass Kaninchen sehr tolerant gegen Digitalin sind, und dass grosse Gaben Digitalin, obgleich der Blutdruck erhöht wird, doch die Diurese — entgegen dem Verhalten bei kleineren und mittleren Dosen — verringern, ja sogar vollständig aufheben können.

Wenden wir uns nun zu den Experimenten, in denen Hunde und Katzen als Versuchsthiere gebraucht wurden.

Den diuretischen Effect, den Digitalin [1]) auf Hunde ausübt, haben, wie schon kurz im Anfange erwähnt wurde, Brunton und Power im Jahre 1873 zum Gegenstand des Studiums gemacht. Sie äussern sich über die dabei gewonnenen Resultate folgendermaassen:

„On injecting a considerable dose of digitalin (1—2 centigrammes) into the veins of an etherized dog, we have observed that the secretion of urine was either greatly diminished or ceased altogether while the blood — pressure rose occasionally to a considerable extent. After some time the blood — pressure again fell; and in some of the experiments the secretion of urine recommenced at the instant the fall began. In other instances it did not recommence till the blood — pressure had sunk below the normal. Occasionally the

1) Höchst wahrscheinlich wurde irgend ein Handelsdigitalin (welches, ist nicht angegeben) benutzt — also ein Gemenge verschiedener wirksamer Digitalisbestandtheile.

secretion did not flow with its original rapidity, but in others it was poured forth copiously, even although the blood — pressure had sunk considerably below the normal.

Auch giebt Brunton in seinem Lehrbuch [1]) noch eine graphische Darstellung über das Verhältniss zwischen Blutdruck und Diurese bei Hunden, die unter Digitaliswirkung oder ähnlich wirkenden Substanzen stehen.

Es ist daselbst auch wiederum ausgeführt, dass die Diurese beim Ansteigen des Blutdrucks abnimmt, um sogar Null zu werden, wenn dieser am höchsten, hingegen wieder zunimmt, wenn der Blutdruck geringer wird, also ein analoges Verhalten, wie wir es bei mit grossen Gaben Digitalin vergifteten Kaninchen beobachtet haben.

Nach im hiesigen Institut gesammelten, ziemlich reichlichen Erfahrungen eignen sich Hunde überhaupt nicht gut zu Diureseversuchen. Auch bei Anwendung von Theobromin und Coffein [2]) wurde wohl Vermehrung der Harnmenge, niemals aber Diuresen erzielt, wie man solche z. B. so hochgradig durch die genannten Substanzen an Kaninchen hervorbringen kann. Ueber das Ausbleiben dieses Effects an Hunden kann vorläufig noch kein Grund angegeben werden.

Wenn ich auch daher von vornherein keine deutliche Wirkung durch Digitalin auf die Diurese bei Hunden zu erzielen hoffen konnte, so war es doch immerhin von Interesse, auch in dieser Beziehung einen Vergleich zwischen Digitalis und dem Digitalin anzustellen.

Versuch 13. Einem Hunde wurde von 2 h. 45 m. bis 3 h. 45 m. nach und nach 80 mg Morphium hydrochlor. subc. gegeben. Nach eingetretener Narkose wurden erst die Ureteren frei präparirt und in dieselben Canülen eingebunden, dann in die Vena jug. sinistra und in die Carotis dextra Canülen eingelegt. Da Herzaction und Athmung nicht ganz regelmässig, so wurde gleich Tracheotomie angeschlossen.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
4 h 22 m bis 4 h 32 m	1,07		
4 h 32 m bis 4 h 42 m	0,95		
4 h 42 m bis 4 h 52 m	0,92		5 h. 2 m. bis 5 h. 7 m. 10 ccm 1,25 proc.
4 h 52 m bis 5 h 2 m	0,98		Kochsalzlösung injicirt. Gelöster
5 h 2 m bis 5 h 12 m	0,95		Blutfarbstoff im Harn.
5 h 12 m bis 5 h 22 m	0,79		
5 h 22 m bis 5 h 32 m	0,81		
5 h 32 m bis 5 h 42 m	0,90		

1) T. Lauder Brunton, Pharmacology, Therapeutics and Materia Medica London 1885.

2) v. Schroeder, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XXIV. S. 100.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
5 h 42 m bis 5 h 52 m	0,89		5 h. 52 m. bis 5 h. 56 m. 2 ccm Digitalisiufus.
5 h 52 m bis 6 h 12 m (in 20 Minuten)	1,00		
6 h 12 m bis 6 h 22 m	0,72		
6 h 22 m bis 6 h 32 m	0,81		6 h. 32 m. bis 6 h. 35 m. 2 ccm Digitalisinfus.
6 h 32 m bis 6 h 42 m	0,59		
6 h 42 m bis 6 h 52 m	0,50		
6 h 52 m bis 7 h 2 m	0,49		
7 h 2 m bis 7 h 12 m	0,50		

Versuch abgebrochen. Versuchsthier verblutet. Weil die Blutdruckcurven im Anfang gleich so sehr schwankten und auch deswegen wohl anfangs der gelöste Blutfarbstoff im Harn erschien [1]), so wurde auf die Aufzeichnung des Blutdruckes verzichtet.

Versuch 14. Hündin 7150 g. Von 9 h. 20 m. bis 10 h. 2 m. nach und nach 37 mg Morphium hydrochlor subcutan. Canülen in die Ureteren eingeführt und Carotis mit dem Kymographen verbunden.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
10 h 50 m bis 11 h — m	0,73		
11 h — m bis 11 h 10 m	0,71		
11 h 10 m bis 11 h 20 m	0,65		
11 h 20 m bis 11 h 30 m	0,58		
11 h 30 m bis 11 h 40 m	0,52		11 h. 30 m. bis 11 h. 34 m. 1 mg Digitalin in Ven. jug. injicirt.
11 h 40 m bis 11 h 50 m	0,51		
11 h 50 m bis 12 h — m	0,66		11 h. 58 m. bis 12 h. 1 m. 1 mg Digitalin.
12 h — m bis 12 h 10 m	0,57		
12 h 10 m bis 12 h 20 m	0,52		
12 h 20 m bis 12 h 30 m	0,62		
12 h 30 m bis 12 h 40 m	0,61		
12 h 40 m bis 1 h 18 m (in 38 Minuten)	0,44		12 h. 40 m. bis 12 h. 42 m. 2 mg Digitalin. Diurese hörte zuletzt ganz auf, deshalb:
1 h 18 m bis 1 h 28 m	0,45		1 h. 8 m. 0,16 g Diuretin in Vena jug. injicirt.
1 h 28 m bis 1 h 38 m	1,37		1 h. 24 m. 0,32 g Diuretin.
1 h 38 m bis 1 h 48 m	0,91		1 h. 48 m. 0,48 g Diuretin injicirt.

Gleich nach der letzten Diuretininjection verendet das Thier. Harn während des ganzen Versuches vollständig klar. Der Blutdruck aber gleich von Anfang an so schwankend, dass eine genaue Messung nicht möglich. Nur das konnte constatirt werden, dass nach der Injection von Digitalin der Blutdruck höher wurde und die Pulsvolumina zunahmen.

Diese beiden Versuche zeigen, dass nicht nur nach Digitalis oder Digitalin keine Vermehrung der Harnsecretion stattgefunden, sondern

1) J. Tillie, Archiv für exper. Path. und Pharmakol. XXIX, Seite 170.

im Gegentheil sogar eine Verringerung. Und dabei war dem Versuchsthier, das mit Digitalisinfus vergiftet wurde, sogar vorher 10 ccm Kochsalzlösung injicirt worden, um die Bedingungen für eine vermehrte Diurese günstiger zu gestalten!

Aus diesen Experimenten geht aber doch hervor, dass das Digitalin auch bei Hunden ganz analog der Digitalis wirkt, denn Blutdruck und Pulsvolumina werden in der der Digitalis eigenen Weise durch Digitalin beeinflusst, und auch das Verhalten der Diurese war conform, denn nicht nur wurde dieselbe nach kleineren Gaben verringert, sondern sie blieb auch, wie dies eben Brunton angiebt, bei grösserer Gabe, d. h. im Moment der höchsten Blutdrucksteigerung vollständig aus.

Injicirte man in diesem Augenblick dem Versuchsthier Theobromin, so trat wieder Diurese ein, die sogar gegen die Norm vermehrt war. Ob nun diese Erscheinung durch das Theobromin bedingt war oder lediglich nur analog den erwähnten Brunton-Power'schen Beobachtungen zu erklären ist, lässt sich natürlich in diesem speciellen Falle nicht entscheiden.

Um die blutdruckerhöhende Wirkung des Digitalins aber auch durch Zahlen beweisen zu können, soll noch folgender Versuch an einem curarisirten Hunde angeführt werden. Es kann aber hierbei der Effect auf die Diurese nicht studirt werden, da, wie Ustimowitsch[1]) gezeigt hat, die Harnabsonderung bei Hunden nach Curareinjection längere Zeit vollständig stockt (Versuch 15, S. 446).

Zum Schluss mögen noch einige Versuche, die ich an Katzen angestellt habe, hier Platz finden.

Wie schon anfangs erwähnt wurde, bietet das Einführen von Canülen in die Ureteren von Katzen sehr grosse technische Schwierigkeiten. Beim ersten dahin zielenden Versuch gelang dies Verhältniss mässig leicht — später aber misslang fast Versuch auf Versuch.

Es wurde daher folgendes Operationsverfahren angewandt. Die Ureteren wurden nur ganz oberflächlich präparirt, so dass ihre Mündungen in die Blase deutlich erkennbar wurden. Dann wurde an einer möglichst gefässarmen Stelle der Blase ein Längsschnitt ausgeführt und durch die entstandene Oeffnung der in der Blase befindliche Harn abgelassen. Hierauf in die Blase ein kleines Trichterchen, dessen Rand umgebogen, eingeführt und dieser nun so fixirt, dass die Ureterenmündungen genau gegenüber der Trichteröffnung sich

1) Berichte über die Verhandlungen der Kgl. Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig Seite 430.

befinden. Die Fixation geschieht einfach durch Festbinden der Blasenwand an dem umgebogenen Trichterrand. Den nur einige Kubikcentimeter fassenden Trichter kann man, mittelst einer Capillare, mit dem vorher aus der Blase aufgefangenen Harn ausfüllen. Von dem Trichter führt eine angeschmolzene dünne Röhre direct zu der für das Sammeln des secernirten Harns bestimmten Schale. Trichter und Röhrchen kann man sich sehr leicht aus einem Glasrohr selber fertigen. — Vermittelst dieser Modification umgeht man das Einführen von Canülen in die Ureteren, und dabei ist die ganze Operation viel schneller ausführbar, als das frühere Verfahren, bei dem durch so leicht stattfindende Verletzungen der Ureteren dieselben oft vollständig undurchgängig werden!

Bei Katzen gelang mir jeder Versuch. Für Kaninchen dürfte sich diese Modification auch gut eignen — wenigstens war ich bei dem einen Versuch (Vers. 11), den ich auf diese Art ausgeführt habe, mit den Resultaten der Operation sehr zufrieden.

Versuch 15. Hund 5400 g Körpergewicht. Zwei Tage vor dem Versuch bestand die Nahrung aus sehr verdünnter Milch. 9 h. 50 m. aufgebunden. In Vena jug. dextra Canüle eingebunden und Curare injicirt. Tracheotomie, künstliche Athmung. Hierauf Curare, bis das Thier vollständig curarisirt, dann Ureteren und Carotis präparirt. 10 h. 45 m. Operation beendet.

Zeit	Harnmenge	Blutdruck im Mittel	Bemerkungen
11 h 10 m	0,00	—	
11 h 15 m	—	—	10 ccm Kochsalzlösung von 1,25 Proc. injicirt in Vena jug.
11 h 30 m	—	—	10 ccm Kochsalzlösung.
11 h 51 m	—	129	Keine spontane Bewegungen, kein Cornealreflex.
11 h 54 m bis 12 h 2 m	—	92	Vergiftung mit Digitalin 1 mg.
12 h 15 m	—	—	$^1/_2$ mg Digitalin.
12 h 25 m	—	139	Keine Bewegung, keine Cornealreflexe.
12 h 33 m	—	142	= = = =
1 h 6 m	—	156	= = = =
1 h 30 m	—	158	1 h. 30 m. Schwanz bewegt sich.
1 h 30 m bis 2 h 30 m	3,9178	—	Harn kommt erst tropfenweise, sehr langsam, dann schneller.
2 h 30 m bis 3 h 16 m	2,9218	—	Harn normal.
3 h 35 m		147	
3 h 29 m		165	1 mg Digitalin.
3 h 56 m		150	Pulse viel grösser als normal.
3 h 16 m bis 3 h 46 m	0,8112		
4 h 30 m	Diurese nicht gestiegen		Die anderen Reflexe kommen auch wieder.

Versuch abgebrochen.

Sehen wir von dem Verhalten der Diurese an dem curarisirten Hunde vollständig ab, so zeigt sich, dass durch Digitalin der Blutdruck — nach vorübergehendem Sinken desselben kurz nach der Injection — während mehrerer Stunden um 10—30 mm Hg. höher als normal blieb.

Versuch 16. Katze 2700 g. 24 Stunden vor dem Versuch nichts gefressen. 8 h. 30 m. 3 g Urethan per os. 9 h. 35 m. Operation begonnen, 9 h. 45 m. beendet. Mit dem Auffangen des Harnes aber bis 10 h. 20 m. gewartet, um eventuell Schwankungen in der Diurese, die durch die Operation verursacht sein könnten, zu vermeiden.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
10 h 20 m bis 10 h 30 m	2,45	140—154	Sehr grosse Pulse.
10 h 30 m bis 10 h 40 m	2,24	140—154	
10 h 40 m bis 10 h 50 m	2,09	142—154	
10 h 50 m bis 11 h — m	1,97	136—158	
11 h — m bis 11 h 10 m	2,01	140—170	11 h. bis 11 h. 2 m. 1 ccm Digitalisinfus in die Ven. jug. injicirt.
11 h 10 m bis 11 h 20 m	3,25	130—148	Nausea.
11 h 20 m bis 11 h 30 m	2,02	Sehr schwankend	Thier wirft sich hin und her. Starke Salivation. Würgen.
11 h 30 m bis 11 h 40 m	1,79	116—144	Nausea. Thier wieder ruhig.
11 h 40 m bis 11 h 50 m	1,77	Blutdruck sinkt	11 h. 40 m. bis 11 h. 44 m. 1 ccm Digitalisinfus.
11 h 50 m bis 12 h — m	1,03	bis auf 100	Nausea. Würgen.
12 h — m bis 12 h 10 m	0,45	bis auf 70	

12 h. 16 m. Versuch abgebrochen, da Blutdruck unregelmässiger wurde und die Diurese immer spärlicher.

Versuch 17. Katze 1550 g. Ohne Nahrung die letzten 24 Stunden. 8 h. 35 m. 2 g Urethan per os. 9 h. 47 m. Operation begonnen, 10 h. 5 m. beendet. Blasenschnitt. Trichterröhre. 10 h. 27 m. Verbindung mit dem Kymographen.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
10 h 30 m bis 10 h 40 m	1,71	126—138	
10 h 40 m bis 10 h 50 m	1,95	126—138	
10 h 50 m bis 11 h — m	1,72	120—130	
11 h — m bis 11 h 10 m	1,55	116—132	
11 h 10 m bis 11 h 20 m	2,48	128—138	11 h. 10 m. bis 11 h. 18 m. 10 ccm 1,25 proc. Kochsalzlösung in Vena jug. injicirt.
11 h 20 m bis 11 h 30 m	2,02	126—136	
11 h 30 m bis 11 h 40 m	2,00	126—136	
11 h 40 m bis 11 h 50 m	1,01	128—136	
11 h 50 m bis 12 h — m	0,97		
12 h — m bis 12 h 10 m	0,86		
12 h 10 m bis 12 h 20 m	0,59		

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 20 m bis 12 h 30 m	0,57	102—122	
12 h 30 m bis 12 h 40 m	0,68	114—128	12 h. 30 m. bis 12 h. 32 m. 1/2 ccm Digitalisinfus in Vena jug. injicirt.
12 h 40 m bis 12 h 50 m	1,00	104—118	
12 h 50 m bis 1 h — m	0,79	104—116	
1 h — m bis 1 h 10 m	1,00	112—128	
1 h 10 m bis 1 h 20 m	1,47		
1 h 20 m bis 1 h 30 m	1,88	94—116	
1 h 30 m bis 1 h 40 m	1,98	84—102	1 h. 42 m. bis 1 h 44 m. 2 ccm Digitalisinfus.

Nach der letzten Injection sank der Blutdruck sofort sehr bedeutend. Stieg hierauf verschiedene Male etwas, um wieder weiter zu fallen. Das Thier bekam Krämpfe — darauf plötzlicher Herzstillstand.

Versuch 18. Katze 4200 g. 24 Stunden vorher keine Nahrung. 8 h. 35 m. 4,5 g Urethan per os. Operation begonnen 9 h. 28 m., beendet 9 h. 58 m. Thier wenig narkotisirt, macht heftige Bewegungen, auch nach der Operation, daher noch nach und nach 2 g Urethan subcutan. Beruhigung, aber keine tiefe Narkose.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
10 h 25 m bis 10 h 35 m	1,22	162—174	
10 h 35 m bis 10 h 45 m	1,20	160—182	
10 h 45 m bis 10 h 55 m	1,37	150—158	29 Pulsationen in 10 Sec.
10 h 55 m bis 11 h 5 m	1,19	150—174	
11 h 5 m bis 11 h 15 m	1,22	158—190	11 h. 5 m. 1/2 mg Digitalin.
11 h 15 m bis 11 h 25 m	1,77	142—156	Pulsationen viel grösser.
11 h 25 m bis 11 h 35 m	1,43	134—146	Sehr grosse Pulse.
11 h 35 m bis 11 h 45 m	1,06	140—146	= = =
11 h 45 m bis 11 h 55 m	1,22	140—162	11 h. 45. m. bis 11 h. 49 m. 1/2 mg Digitalin.
11 h 55 m bis 12 h 5 m	1,24	142—162	Pulsationen sehr gross.
12 h 5 m bis 12 h 15 m	1,22	132—142	
12 h 15 m bis 12 h 25 m	1,12	130—144	12 h. 25 m. bis 12 h. 31 m. 1 mg Digitalin.
12 h 25 m bis 12 h 35 m	1,06	102—142	In 10 Sec. 15 Pulse.
12 h 35 m bis 12 h 45 m	1,15	—	Arhythmie. Blutdruck sehr wechselnd.

Während der Arhythmie werden die Pulse wieder kleiner, die Pulszahl nimmt sehr zu, in 10 Sec. bis 37 Pulsationen. Nach und nach hebt sich der Blutdruck wieder und wird vollständig regelmässig. Diurese hat ganz aufgehört, erscheint aber bei Besserung des Blutdruckes wieder.

1 h. 24 m. Blutdruck 112, vollständig regelmässig.

Versuch abgebrochen. Thier verblutet.

Versuch 19. Kater 2830 g. 24 Stunden vor dem Versuch keine Nahrung. 8 h. 30 m, 3,5 g Urethan. Blasenschnitt. Trichterröhre.

Zeit	Harnmenge in 10 Min.	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 40 m bis 11 h 50 m	0,37	150—154	In 10 Sec. 31 Pulsationen.
11 h 50 m bis 12 h — m	0,35	154—160	
12 h — m bis 12 h 10 m	0,36	160—164	
12 h 10 m bis 12 h 20 m	0,29	154—164	32 Pulse in 10 Sec.
12 h 20 m bis 12 h 30 m	0,32	154—162	Thier sehr unruhig, 1 g Urethan subcutan.
12 h 30 m bis 12 h 40 m	0,27	152—162	
12 h 40 m bis 12 h 50 m	0,32	148—152	
12 h 50 m bis 1 h — m	0,40	150—152	12 h. 55 m. bis 12 h. 58 m. 1/4 mg Digitalin.
1 h — m bis 1 h 10 m	0,52	158—166	24 Pulse in 10 Sec.
1 h 10 m bis 1 h 20 m	0,42	140—150	26 Pulse in 10 Sec.
1 h 20 m bis 1 h 30 m	0,37	146—154	
1 h 30 m bis 1 h 40 m	0,44	150—160	1 h. 30 m. 1/2 mg Digitalin.
1 h 40 m bis 1 h 50 m	0,41	142—152	18 Pulse in 10 Sec., die viel grösser
1 h 50 m bis 2 h — m	0,26	140—150	als die normalen.

Versuch abgebrochen. Thier verblutet.

Aus den oben mitgetheilten Versuchsprotokollen geht hervor, dass Katzen ungemein empfindlich sowohl gegen Digitalis als auch gegen Digitalin sind. Der Blutdruck wird durch beide Mittel sehr wenig erhöht (wenigstens durch Quantitäten der Gifte, wie sie von mir angewandt wurden); vielleicht findet dies seinen Grund darin, dass der Blutdruck bei diesen Thieren schon normaler Weise ein sehr hoher ist. Anders verhält es sich dagegen mit den Herzpulsationen, dieselben werden regelmässig sowohl durch Digitalis als auch durch das Digitalin, was ihr Volumen anbetrifft, vergrössert und in ihrer Schlagfolge vermindert. Besonders tritt dies im Versuch 18 zu Tage, wo durch Einwirkung von 3/4 mg Digitalin die Pulszahl von 31—32 in 10 Secunden auf 18 Pulse in derselben Zeit herunterging. Grössere Dosen dieser Gifte darf man bei Katzen nicht anwenden, da sonst sofort starke Vergiftungserscheinungen, mit Abfallen des Blutdruckes, und schliesslich plötzlicher Herzstillstand eintreten; die Diurese wird auch nur gering geändert. Auf kleine Dosen der Substanzen folgt eine geringe Harnvermehrung, bei grösseren Gaben, bei welchen alsdann auch schon heftige Vergiftungserscheinungen sich bemerkbar machen, wird dagegen die Diurese vermindert. Fassen wir das Resultat unserer vergleichenden Untersuchungen kurz zusammen, so müssen wir zugeben, dass Digitalis und Digitalin in ihren Einwirkungen auf Blutdruck und Diurese bei Hunden, Katzen und Kaninchen vollständig gleiche Wirkung hervorbringen, und auch in der Weise stimmen sie vollständig mit einander überein, dass der Grad des überhaupt zu erreichenden Effectes bei beiden der gleiche ist.

Da nun das Digitalin als chemisch reiner Körper eine genaue Dosirung erlaubt und mithin vor allen anderen bis jetzt therapeutisch

geprüften Digitalispräparaten einen eminent wichtigen Vortheil zu bieten versprach, so erschienen Versuche mit demselben am Krankenbett geboten. Durch einen glücklichen Umstand kam ich in die Lage, diese Versuche an Patienten der medicinischen Klinik in Basel selber ausführen zu können. Die dabei erhaltenen Resultate [1]) sollen im Folgenden wiedergegeben werden. — Vor allen Dingen möge es mir aber erlaubt sein, auch an dieser Stelle nochmals Herrn Professor Dr. Immermann, Director der medicinischen Klinik zu Basel, meinen ergebensten Dank auszusprechen für die überaus liebenswürdige Aufnahme, die mir in seiner Klinik zu Theil geworden, und für die Ueberlassung des nöthigen Krankenmaterials.

In welcher Form musste das Digitalin nun zweckentsprechend angewandt werden? [2])

Die Art und Weise der Anwendung eines Medicamentes wird hauptsächlich durch zwei Factoren bestimmt, einmal durch den Ort, an welchem die Substanz applicirt werden soll, und dann durch die Eigenschaften des Präparates selber.

Da das Digitalin in Wasser sehr schwer löslich ist, so war von vornherein anzunehmen, dass dasselbe in Substanz, z. B. in Pillen und Pulverform gegeben, nur sehr schwer und vor allen Dingen unsicher und ungleichmässig resorbirt werde.

Diese Erwägungen veranlassten mich, das Digitalin in Lösung anzuwenden. Obgleich dasselbe in Wasser sehr schwer und zwar nach Kiliani erst in tausend Theilen löslich ist, so konnte dieser Umstand, in Anbetracht der geringen Gaben des stark wirkenden Präparates, der Benutzung einer rein wässerigen Auflösung nicht hinderlich sein. Aus den bei den Thierexperimenten angeführten Gründen wurde aber auch hier einer verdünnten alkoholischen Lösung der Vorzug gegeben. Um eine solche Auflösung schnell herzustellen, löst man das abgewogene Digitalin in einer geringen Menge concentrirtem Alkohol unter Umschütteln auf und verdünnt dann auf das gewünschte Volum mit Wasser. Es wurde das Verhältniss zuletzt so gewählt, dass in 10 ccm Alkohol von 8 Proc. 4 mg Digitalin gelöst waren.

Die in der Therapie in Betracht kommende Wirkung der Digi-

1) Eine vorläufige Mittheilung findet sich im Correspondenzblatt f. Schweiz. Aerzte, Jahrgang XXII (1892), Novemberheft.

2) Kiliani (l. c.) erwähnt, dass von Dr. Mottes-München und auf der Prof. v. Ziemssen'schen Klinik auch therap. Versuche mit Digitalin und zwar mit günstigem Erfolg gemacht worden waren. Die in Aussicht gestellten Publicationen habe ich nicht finden können.

talis wird nun hauptsächlich durch directe Beeinflussung des Circulationsapparates und in zweiter Linie, in indirecter Weise, durch Vermehrung der Diurese gekennzeichnet. Eine Aenderung in der Diurese ist ja leicht durch Maass oder Gewicht zu ermitteln. Anders hingegen verhält es sich mit der Beeinflussung des Circulationsapparates. Die Beurtheilung des möglicher Weise stattfindenden Effectes nur allein durch Zählung und Palpation des Pulses erschien mir absolut unzureichend. Die Pulszahl an und für sich, extreme Fälle ausgenommen, bietet keinen hinreichenden Maassstab für Beurtheilung der Circulation, da ja schon beim normalen Individuum dieselbe durch geringe Anlässe sehr stark beeinflusst werden kann. Die Palpation des Pulses als etwas Subjectives bietet dagegen nicht den nöthigen Grad der Sicherheit. Den letzteren konnten nur graphische Darstellungen des Pulses bieten, die vorläufig allerdings nur die Form und den Rhythmus genau zu bestimmen hatten, während, was eigentlich noch erwünschter gewesen wäre, eine Bestimmung des jeweiligen Blutdruckes beim Menschen praktisch nicht ausführbar ist, denn die dazu bisher verwendeten Apparate können weder auf Genauigkeit, noch leichte Anwendbarkeit Anspruch machen. Um die angedeuteten Vergleichsmomente nun zu fixiren, benutzte ich den Jaquet'schen Sphygmochronographen. Dieser Apparat gestattet auf relativ einfache Art und Weise nicht nur die Beobachtung der allgemeinen Form des Pulses, sondern auch infolge der an ihm angebrachten genauen Zeitregistrirung eine sichere Feststellung des Rhythmus. Ueber Handhabung und Gang des Instrumentes sei auf die Originalabhandlung[1]) verwiesen. Die Verwendbarkeit dieses Apparates zu klinischen Zwecken wird von Kraus[2]) vollständig anerkannt.

Folgende kurze Auszüge aus einigen Krankengeschichten mögen zur Beurtheilung der Wirkung des Digitalins dienen.

Von der Wiedergabe aller aufgenommenen Pulsbilder — ich habe mehrere hundert aufgenommen — muss ich selbstverständlich absehen und sollen die beigegebenen, ausgewählten Curven nur verschiedene Typen der beobachteten Veränderungen anschaulich machen. Es sei aber noch ausdrücklich bemerkt, dass man aus den absoluten Pulshöhen der Curven keinen Schluss auf den Blutdruck machen darf.

Bei jeder Curvenaufnahme wurde immer erst wiederholt ausprobirt, mit welcher Federspannung die charakteristischsten Curven

1) Studien über graphische Zeitregistrirung von Dr. A. Jaquet. Zeitschrift f. Biologie, 1892.

2) Dr. Fr. Kraus: Ueber eine Aenderung im Phasenablauf des arbeitenden Herzens bei Aorten-Insufficienz. Wiener klin. Wochenschrift 1891, Nr. 42.

erzielt werden konnten. Dass besonders bei einigen Curven, die vor Digitalintherapie aufgenommen wurden, mithin als Vergleichsstücke gelten, mit allen Cautelen vorgegangen werden musste, lag übrigens schon in der Beschaffenheit des Pulses selber, der, wenn er sehr schwach ist, nicht nur die Curvenaufnahme sehr erschwert, sondern sogar unter Umständen vollständig unmöglich machen kann.[1])

Auf die bei der Digitalistherapie oft zu constatirende Verminderung der Pulszahl habe ich, aus weiter oben angegebenem Grunde, kein besonderes Gewicht gelegt. Ein Blick auf die Pulscurven zeigt, dass in Fällen, in welchen die Pulsfrequenz anormal hoch war, auch durch das Digitalin eine Abnahme der Pulszahl in hohem Maasse erfolgt.

Fall 1. M., Euphrosine. 64 Jahre alt. Eintritt in die Klinik 9. August 1892.

Im Jahre 1864 Gelenkrheumatismus, seit 4 Jahren Athembeschwerden; geschwollene Füsse und vermehrte Dyspnoe seit 6 Wochen. Stuhlgang bald constipirt, bald diarrhöisch.

Status: Icterus der Scleren. Thorax fassförmig. Lungengrenze V. R. am unteren Rand der 7. Rippe. Leber überragt in der Mamillarlinie gut 4 Finger breit den Rippensaum, in der Medianlinie geht sie bis zum Nabel. Herzdämpfung vergrössert. Spitzenstoss drei Finger breit ausserhalb der Mamillarlinie und im 6. Intercostalraum. Puls unregelmässig, ca. 120 p. m. Arterien rigid, geschlängelt. Töne an der Herzspitze undeutlich, präsystolisches und systolisches Blasen, dito über der Mitralis. Oedem der unteren Extremitäten. Anasarka. Kein Ascites nachweisbar.

Diagnose: Insufficienz und Stenose der Mitralis.

Vom 11. August bis 4. September bekam Pat. erst Inf. Digitalis und Kali-acetic., später Tinct. Strophanti. Gegen die sich öfters einstellende Diarrhöe Opium.

In dieser Periode, Beobachtungszeit 26 Tage, betrug die Harnmenge:

täglich im Durchschnitt . . .	1160	ccm,
= im Maximum	1770	=
= im Minimum	600	=

Vom 5. bis 8. September jede Therapie ausgesetzt.

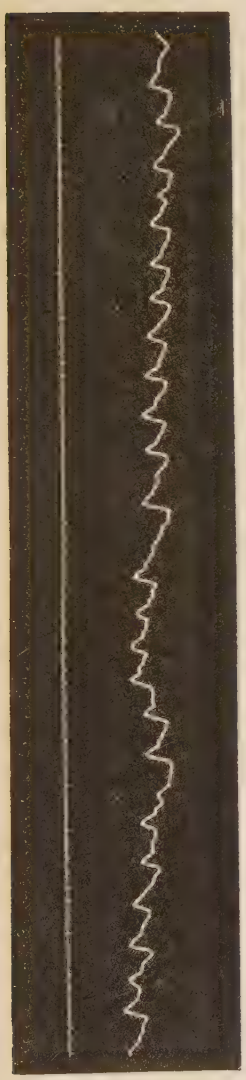
Vom 9. bis 15. September erhielt Pat. kleine Dosen Digitalin, die Tagesmenge zwischen 2 und 4 mg schwankend. Im Ganzen 21 mg, im Durchschnitt pro Tag also 3 mg. In dieser zweiten Periode, Beobachtungszeit 7 Tage, betrug die Harnmenge

---

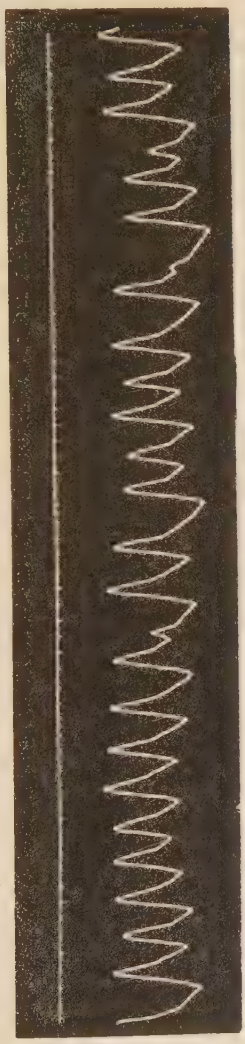
1) P. von der Muehll: Die quantitative Pulsanalyse mit dem Sphygmochronographen von Jaquet, Dissertation, Basel 1892, führt S. 11 an, dass ihm „in keinem Falle mit diesem Apparate die Herstellung brauchbarer Curven misslungen wäre". Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass P. von der Muehll bei seinen Untersuchungen Herzkranke ausgeschlossen hatte.

täglich im Durchschnitt . . . 1160 ccm,
= im Maximum . . . . . 1370 =
= im Minimum . . . . . 910 =

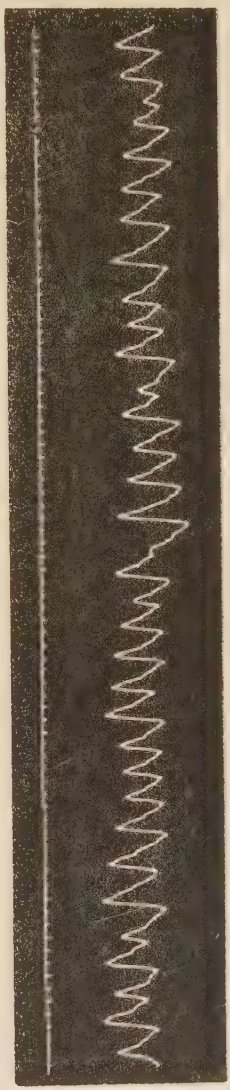
Vor Beginn der Digitalintherapie wurde die Pulscurve 1 aufgenommen.



Curve 1. Vor der Digitalinbehandlung.



Curve 2.

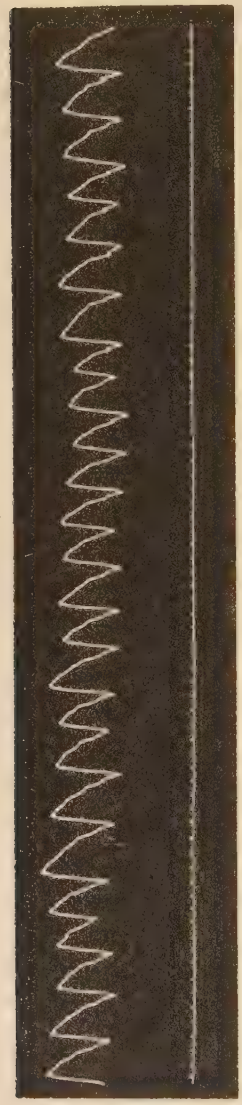


Curve 3.

Am Ende dieser Beobachtungszeit hatten sich die Pulsbilder nicht wesentlich verändert, daher von einer Wiedergabe abgesehen wird. Oedem der unteren Extremitäten und Anasarka war auch gleich geblieben, wie auch die Harnmenge im Durchschnitt unverändert geblieben war. — Die

folgenden drei Tage wurde das Digitalin ausgesetzt, dagegen Calomel gegeben.

Vom 19. September bis 1. October wurde wieder Digitalin gereicht und zwar in Tagesdosen, die zwischen 6 und 9 mg schwankten.



Curve 4.

Im Ganzen wurden 90 mg verbraucht. Die während dieser Periode sich wiederholt einstellenden Diarrhöen wurden nicht behandelt.

In diesem Zeitabschnitt, Beobachtungszeit 13 Tage, betrug die Harnmenge

täglich im Durchschnitt . . 1310 ccm,
= im Maximum . . . . . 1460 =
= im Minimum . . . . . 1180 =

Oedem der unteren Extremitäten war während dieser Zeit geschwunden, desgleichen auch das Anasarka.

Pulscurve 2 ist am Ende dieser Periode aufgenommen. Sie zeigt eine grössere Regelmässigkeit in der Schlagfolge und in der Form der Pulse und erklärt besser das Schwinden der Oedeme, als obige Harnmengen, die durch die grossen Verluste bei den diarrhöischen Stühlen natürlich nicht den vollen Wasserabgang wieder geben können. Immerhin ergiebt sich aus dieser Tabelle das bemerkenswerthe Resultat, dass die Minimalharnmenge die früheren Durchschnittsmengen übersteigt!

Vom 2. bis zum 20. October wurden bei der Pat. nur die Darmerscheinungen mit Opium, Calomel, Bismuth, Plumb. acetic. u. dergl. behandelt, allerdings mit keinem constanten Erfolg. Oedeme hatten sich aber nicht wieder eingestellt.

Am 21. October wurde Pulscurve 3 aufgenommen. Patientin hatte vorher durch 2 Tage das Bett nicht verlassen. Diese gewonnene Pulscurve entspricht ungefähr der Herzaction am Ende der dritten Periode. Es wurde nun versucht, durch grössere Gaben Digitalin die Herzaction noch regelmässiger zu gestalten. Patientin erhielt daher vom 21. bis 23. October Morgens 42 mg Digitalin, in Einzeldosen von 4—6 mg, die möglichst vertheilt gegeben wurden. Während dieser drei Tage betrugen die Harnmengen

täglich im Durchschnitt . . . 1700 ccm,
= im Maximum . . . . . 2000 =
= im Minimum . . . . . 1200 =

Auch während dieser Periode waren an einem Tage Verluste durch diarrhöische Stühle zu verzeichnen.

Wir finden in dieser Beobachtungszeit ein Maximum von 2000 ccm Harn an einem Tage, ein Quantum, das Pat. während ihres 3 Monate langen Spitalaufenthaltes sonst nie gelassen hatte. Auch in der Pulscurve 4, die am 23. October aufgenommen wurde, zeigt sich in Form und Rhythmus der Pulse der günstige Einfluss des Digitalins.

Fall 2. Sch., Johanna. 71 Jahre alt. Eintritt 2. September 1892. Seit ihrem 25. Jahre Kyphoskoliose. Hie und da Husten mit Auswurf und Herzklopfen. Seit 8 Wochen will Pat. geschwollene Füsse, starkes Herzklopfen und Athembeschwerden haben.

Status praesens: Marantisches Individuum. Art. rad. und temp. geschlängelt, unter den Fingern rollend. Puls hart. Herzdämpfung verbreitert. Spitzenstoss ausserhalb der Mamillarlinie. Töne an der Spitze dumpf. Ueber der Basis systolisches Geräusch. Erster Aortenton unrein, zweiter accentuirt. Lungenschall überall abgeschwächt. — Athmen theils vesiculär, theils unbestimmt mit vielen pfeifenden Ronchis und kleinblasigem, feuchten Rasseln. An den unteren Extremitäten Oedeme. Urin spärlich. 1 pro mille Eiweiss, Epithelien, aber keine Cylinder.

Diagnose: Bronchitis. Vitium cordis.

Die folgenden Tage nach ihrem Eintritt bekam Pat. nur ein Expectorans. Bettruhe. Während dieser Periode, Beobachtungszeit 6 Tage, betrug die Harnmenge

täglich im Durchschnitt . . . 602 ccm,
= im Maximum . . . . . 840 =
= im Minimum . . . . . 350 =

Vom 9. bis 16. September bekam Pat. Digitalin in wechselnden Tagesdosen, zwischen 2 und 4 mg schwankend. Das Allgemeinbefinden wurde besser, Dyspnoe liess etwas nach. Die gelassenen Harnmengen während dieser 8 Beobachtungstage betrugen

täglich im Durchschnitt . . . 1394 ccm,
= im Maximum . . . . . 2300 =
= im Minimum . . . . . 700 =

Dabei sei bemerkt, dass die Harnmengen an den Tagen immer grösser waren, an denen die Einzeldosen Digitalin 2 mg betrugen, und kleiner, wenn die Einzeldosen 1 mg waren, gleichgültig, ob die Tagesdosis im Ganzen grösser war.

Vom 17. bis 19. September wurde das Digitalin ausgesetzt. Die Harnmengen betrugen in dieser Periode, Beobachtungszeit drei Tage,

täglich im Durchschnitt . . . . 773 ccm,
= im Maximum . . . . . 810 =
= im Minimum . . . . . 710 =

Also nachdem Digitalin ausgesetzt war, sofort wieder ein sehr bedeutender Abfall in der Diurese.

Vom 20. bis 25. September wurde wiederum Digitalin verabreicht und zwar in Tagesdosen, die zwischen 6—9 mg schwankten.

In dieser Periode, Beobachtungszeit 6 Tage, betrugen die Harnmengen

täglich im Durchschnitt . . . 1202 ccm,
= im Maximum . . . . . 1770 =
= im Minimum . . . . . 750 =

Also nach Einnahme des Digitalins wieder eine beträchtliche Steigerung der Diurese. Die Durchschnittszahl wäre noch grösser, wenn

Fall III. Curve 2. 2 Tage Digitalinbehandlung.

Fall III. Curve 1. Vor der Digitalinbehandlung.

an einem Tage, an welchem ein grosses Quantum Harn gelöst war, dasselbe nicht aus einem Missverständniss ungemessen weggeschüttet worden wäre und daher nicht in Berechnung gezogen werden konnte. — Patientin

kein Digitalin mehr. Verordnung bestand aus Excitantia, Expectorantia und Diuretica. Unter Zunahme der Dyspnoe und Verminderung der Diurese Exitus letalis am 10. October, also 14 Tage nach Einnahme der letzten Digitalindose. Die Autopsie ergab als

Todesursache: Bronchitis chronica bei Kyphoskoliose, ferner Endocarditis aortica und mitralis, Hypertrophie des rechten Ventrikels. Nephritis war nicht vorhanden gewesen; dies sei erwähnt, weil in einer später mitgetheilten Krankengeschichte hierauf noch Bezug genommen werden soll.

Fall 3. Typhus abd. Digitalin zur Regulirung der Herzthätigkeit. A., Johann. 59 Jahre alt. Eintritt 28. September 1892. Patient früher nie krank, seit einigen Tagen Fieber, allgemeine Mattigkeit, Dyspnoe u. s. w.

Status: kräftige Constitution. Milz vergrössert, Spitzenstoss schwer zu fühlen, 2 cm ausserhalb der Mamillarlinie und im 6. Intercostalraum. Töne dumpf, schwer auscultirbar. Puls weich, sehr unregelmässig. Abdomen nicht druckempfindlich. Temp. beim Eintritt 38,9 ° C., Abends 40,0 ° C. Grosse Schwäche. Dyspnoe — Campher.

29. September 1892. Morgens Temp. 38,2 ° C. Puls noch sehr unregelmässig, wie die heute aufgenommene Curve 1 zeigt. Patient erhält durch vier Tage 32 mg Digitalin, also pro die 8 mg. Puls bessert sich zusehends und ist am 2. Tage der Digitalintherapie schon fast normal, wie Pulscurve 2 veranschaulicht. Mit der Besserung der Herzaction schwand die Dyspnoe.

Am 4. Tage Temperaturabfall (Typh. abort), Milz schwillt ab. Puls auch die nächsten Tage normal.

Fall 4. M., Alfons. 31 Jahre alt. Eintritt in die Klinik 29. September 1892.

Mit 8 Jahren Chorea. Seit 1886 herzleidend. Damals längere Zeit auf der Klinik gelegen und Insufficienz und Stenose der Mitralis und Insufficienz der Aorta diagnosticirt worden. Seit 6 Jahren arbeitsunfähig. Seit 3 Wochen kein Digitalis mehr.

Beim diesmaligen Eintritt äusserst desolater Zustand: sehr starke Cyanose, kalte Extremitäten, heftigste Dyspnoe, Leber bretthart, in der Mamillarlinie 5 Finger unterhalb des Rippenbogens und in der Medianlinie 1 Finger oberhalb des Nabels. Abdomen hart, gespannt, über der Lebergegend sehr druckempfindlich. Oedeme der unteren Extremitäten. Herzaction arhythmisch, Spitzenstoss in der Axillarlinie. Unregelmässiger, aussetzender, frequenter kleiner Puls.

Curve 1 wurde aufgenommen, nachdem Pat. ungefähr 8 Stunden im Bett gelegen war.[1]) Patient bekam am gleichen Tage 6 mg Digitalin.

---

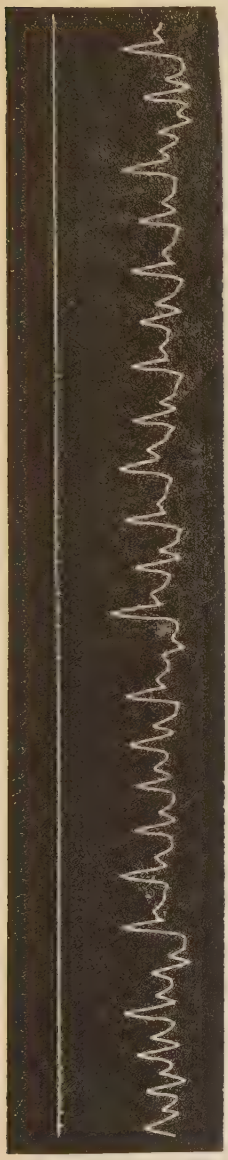
1) Mit der Aufnahme der Curven bei einem eingetretenen Patienten wurde, wenn möglich, ein oder mehrere Tage nach Ankunft gewartet, damit der eventl. günstige Einfluss der Bettruhe auf die Circulationsverhältnisse sich schon geltend gemacht hatte. Natürlich war dies nicht immer durchführbar.

Eisblase. Nachts noch 4 g Bromkali und 1 cg Morphium. Am nächsten Tage Zustand schlimmer. Anurie. Katheterisiren der Blase ergab sehr wenig Urin: 0,3 pro mille Albumen, Gallenfarbstoffreaction, keine Cylinder. 10 mg Digitalin. Am dritten Tage sehr starke Schmerzen in der Lebergegend. Aderlass. Katheterisiren ergab wieder sehr wenig Harn. Nachmittags Puls so schwach, dass eine Curvenaufnahme nicht gelang. Auf 2×3 mg Digitalin. Puls besser. — Stuhlverstopfung: Karlsbader Salz. Patient flüstert nur. Tagesquantum: Digitalin 11 mg. Am vierten Tage 4×3 mg Digitalin. Nachmittags Pulscurve 2 aufgenommen. Puls wieder gut palpabel. Harn ohne Katheterisiren entleert worden. Patient aber noch so schwach, dass er Alles unter sich lässt. Cyanose sehr gewichen. Am fünften Tage (3. October) Puls noch besser. Patient spricht lauter. 4×3 mg Digitalin. Die folgenden 2 Tage wurde die Digitalindose auf 6 mg pro die herabgesetzt. Pulscurven werden wieder viel unregelmässiger. Cyanose und Dyspnoe nahmen bedeutend zu. Am 6. und 7. October daher wieder 12 mg Digitalin pro die. Cyanose und Dyspnoe nahmen wieder sehr ab, und die Circulationsverhältnisse wurden, wie die am 7. October aufgenommene Pulscurve 3 zeigt, viel besser.

Fall IV. Curve 1. Vor der Digitalinbehandlung.

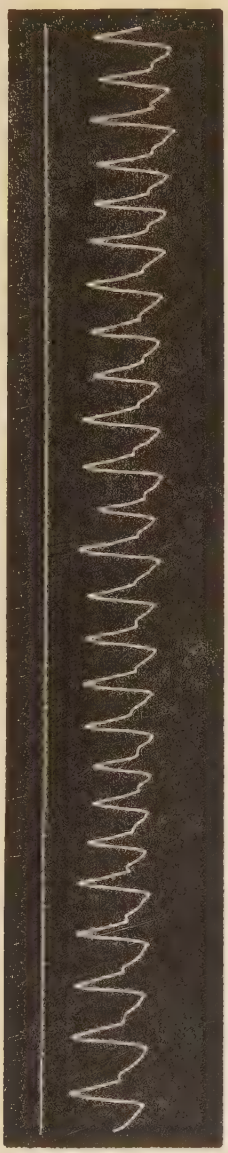
Patient bekommt nun bis zum 11. October täglich 12 mg Digitalin, daneben nur noch Karlsbader Salz. Die gelassenen Harnmengen konnten nicht gemessen werden. Nachdem Pat. wieder spontan Harn liess, war er noch viel zu schwach, als dass man ihm zumuthen konnte, denselben von den Fäces getrennt zu lassen (wiederholt liess er Beides unter sich), und dann verursachte das Karlsbader Salz reichliche Stühle, bis 6 am Tage, so dass ein sicheres Messen der Harnmengen gar nicht möglich. Die Durchschnittsmengen schwankten aber jedenfalls nicht unter 1500 bis 2000 ccm. Vom 11. October wurde Karlsbader Salz weggelassen und neben 16 mg Digitalin täglich noch 6 g Diuretin gegeben. Die Harnmenge betrug gleich am ersten Tage dieser combinirten Therapie 3400 ccm (auf Wegfall des Karlsbader Salz keine Diarrhoe mehr), um bis zum Ende des Monats nie unter 2300 ccm zu fallen, wiederholt wurden 4600 ccm Harn gelassen. Allerdings bestand die Diät des Patienten zum grossen Theil aus flüssiger Nahrung (Milch). Vom 19. October an stand Patient tagtäglich auf und giebt die an diesem Tage im Bett aufgenommene

Pulscurve (Nachm. 4 Uhr) ein Bild seiner geänderten Circulationsverhältnisse.



Fall IV. Curve 2. 4 Tage Digitalinbehandlung.

Fall IV. Curve 3. 9 Tage Digitalinbehandlung.



Fall IV. Curve 4.

Fall 5. S., Anton. 34 Jahre alt. Eintritt in die Klinik am 27. Mai 1892. Patient leidet an Lebercirrhose und mässigem Grad von Degeneratio cordis. Vor seinem Eintritt schon lange ambulatorisch behandelt, auch

wiederholt punktirt worden. Das letzte Mal kurz nach seiner Aufnahme ins Spital. Die Monate Juni, Juli und August brachte Pat. so leidlich zu. Ascites stellte sich wieder ein, wurde aber auf geeignete Mittel hin, besonders auf Inf. Digitalis, zeitweise geringer. Schliesslich nahm der Ascites aber wieder bedeutend zu. Es wurde durch einige Tage jede Therapie ausgesetzt, nur Inf. Seneg. comp. weiter gegeben, um die Digitalinbehandlung einzuleiten.

Vor Beginn der Digitalintherapie, 5 Tage Beobachtungszeit, vom 19. Sept. bis 23. Sept., betrug die

Harnmenge täglich im Durchschnitt . . 890 ccm,
= = = Maximum . . . . 1000 =
= = = Minimum . . . . . 780 =

Absolute Dämpfung war jetzt 3 cm über dem Nabel. Die aufgenommene Pulscurve zeigte verschiedene Unregelmässigkeiten. Unter dem Einfluss des Digitalins wurden dieselben aber schon nach einigen Tagen bedeutend geringer.

Vom 24. Sept. bis 5. Oct. bekam Pat. im Ganzen 110 mg Digitalin Tagesdosis also 9 mg im Durchschnitt.

Während dieser Digitalinbehandlung, 12 Tage Beobachtungszeit, betrug die

Harnmenge täglich im Durchschnitt . . 1707 ccm,
= = = Maximum . . . . 2140 =
= = = Minimum . . . . 1180 =

Am Schluss dieser Periode war die absolute Dämpfung auf 4—5 cm unterhalb des Nabels gesunken. Während dieser 12 Tage bekam Pat. als Therapie nur noch Inf. Seneg. comp. und wegen Stuhlverstopfung an einem Tage Karlsbader Salz.[1])

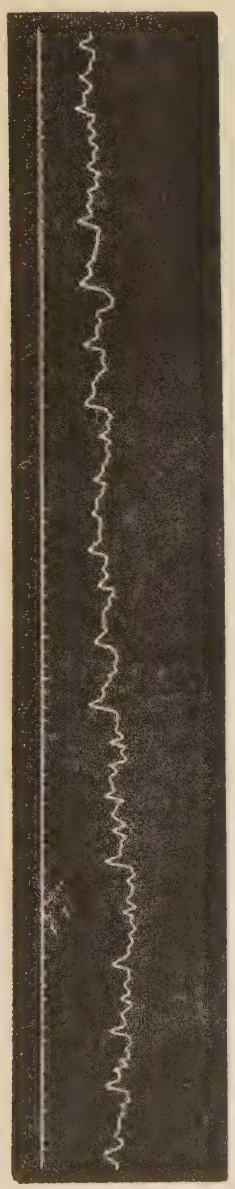
Vom 6. October an erhielt Pat. bis Ende October neben Digitalin, Tagesdosis 11 mg im Durchschnitt, noch Calomel und später Diuretin, ohne dass jedoch die Diurese dadurch wesentlich geändert worden wäre; sie blieb gleich hoch, wie bei reiner Digitalintherapie, mit Ausnahme der drei letzten Tage im Monat, wo sie auf 730 und 850 ccm herabsank. Ascites nahm nach und nach immer mehr ab, ist aber nie gänzlich geschwunden.

Nach freundlicher Mittheilung bekam Pat. dann von Anfang November an nur Diuretin 7,0 pro die, das Digitalin wurde bei ihm ausgesetzt. Diurese nahm bald immer mehr und mehr ab, Pat. klagte über Athemnoth und Spannung im Abdomen. Als ihm nun zu dem Diuretin 4×0,008 g Digitalin pro die gegeben wurden, nahm wohl die Athemnoth ab, und Pat. befand sich viel besser, aber die Diurese stieg nicht. Erst als die Digitalindosis auf 2×0,008 g pro die herabgesetzt wurde, stieg die Diurese wieder bis auf über $1^1/_2$ l pro Tag, und der mittlerweile wieder gross gewordene Ascites verminderte sich bedeutend.

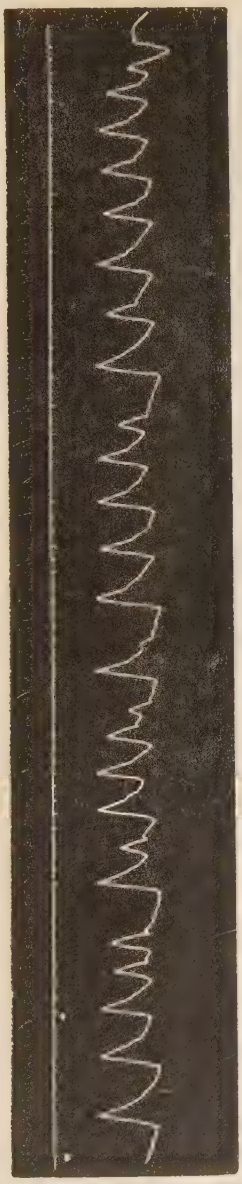
---

1) Die Diurese an diesem Tage ist in obiger Berechnung nicht mit einbegriffen, da Patient auf das Salz hin Abweichen bekam und mit 2 Stühlen Wasser abging, so dass das Tagesquantum Harn nur 850 ccm betrug. Würde man diese Zahl in Rechnung setzen, so wäre zu lesen: Durchschnitt 1637 ccm,
Maximum . . . 2140 =
Minimum . . . 850 =

Dieser Fall bot mir auch Gelegenheit, die Stärke der Wirkungen zwischen Digitalis und dem Digitalin zu vergleichen, da P. von Mai



Fall VI. Curve 1. Vor Digitalinbehandlung.



Fall VI. Curve 2. 5 Tage Digitalinbehandlung mit grossen Dosen.

bis September oft Inf. digitalis, bis 3,0 in 3 Tagen, allein oder combinirt mit Diuretin, Kali acetic. u. s. w. erhalten hatte. Aus der sehr

genau geführten Krankengeschichte konnte ich entnehmen, dass durch Digitalis Harnquantitäten bei dem P. gelassen wurden, die die Maximalzahlen der durch Digitalin erzielten Diuresen wohl erreichten, nicht aber überschritten. Wiederholt war aber auf ein Infus hin die Diurese nur sehr wenig gestiegen, ja in manchen Fällen gar nicht.

Fall 6. V., Katharina. 54 Jahre. Eintritt 24. October 1892. Patientin bis vor 2 Jahren gesund, dann „Gliederkrankheit" und deswegen einen ganzen Sommer bettlägerig. Seit dieser Zeit meist kränklich, Husten bei Anstrengungen, Athemnoth, geschwollene Füsse u. s. w. Oefters schon Spitalaufenthalt in diesen 2 Jahren. Das letzte Mal im August dieses Jahres wegen Vitium cordis.

Status: Abgemagertes, sehr angegriffen aussehendes Individuum. Schleimhäute sehr stark cyanotisch. Heftigste Dyspnoe, kalter Schweiss im Gesicht und am Thorax. Lungen keine Dämpfung, überall aber sehr laute Rasselgeräusche. Spitzenstoss verbreitert. Töne und blasende Geräusche, wegen der schnellen und unregelmässigen Herzaction und wegen der Athmungsgeräusche nicht gut differenzirbar. Puls äusserst schwach — zeitweise gar nicht fühlbar. Oedeme der unteren Extremitäten.

Nachdem Pat. acht Stunden zu Bett gelegen, wurde Culscurve 1 aufgenommen, die nur sehr schwierig gelang. Unter Berücksichtigung des äusserst mangelhaft functionirenden Circulationsapparates und unter steter Controle des Pulses mit dem Sphygmochronographen wurde sofort mit vertheilten grossen Gaben Digitalin die Behandlung eingeleitet, d. h. Pat. bekam alle 4 Stunden 6—8 mg Digitalin. Langsam, aber stetig wurden die Pulscurven besser, um sich sofort, sobald nur eine Einzeldosis ausgesetzt war, zu verschlechtern. Mit dem Normalerwerden der Pulsbilder ging auch conform eine Besserung des Allgemeinbefindens und Abnahme der heftigen Dyspnoe. Pulscurve No. 2 ist aufgenommen, nachdem Pat. während 5 Tagen im Ganzen 184 mg Digitalin genommen, was einer Tagesdosis von 37 mg entspricht. An einem Tage wurden bis 48 mg gegeben, ohne dass irgend welche Symptome bemerkbar waren, die als toxisch zu deuten gewesen wären.

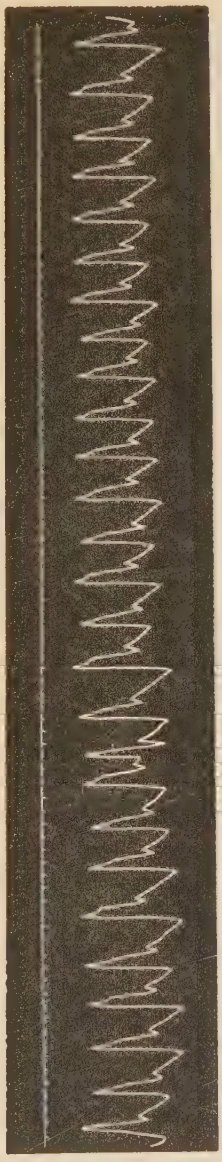
Fall 7. M., Martin. 63 Jahre. Eintritt 3. December 1892. Beschwerden des Patienten haben im August mit Engigkeit und Schwellung beider Füsse begonnen. 6 Wochen Spitalaufenthalt in Karlsruhe wegen Vitium cordis. 2. Dec. Austritt aus dem Spital, Ankunft in Basel mit heftiger Dyspnoe, Schwindelgefühl u. s. w.

Im Laufe des 3. Dec. mehrere dyspnöische Anfälle mit starkem Herzklopfen, Unruhe. — Campherinjectionen und Bromkali 2,0.

Am folgenden Tage Herzaction immer noch sehr unruhig, wie Pulscurve No. 1 veranschaulicht, demgemäss auch das Befinden. Pat. erhält an diesem Tage 4×4 mg Digitalin und die folgenden Tage 3×4 mg. Befinden wird zusehends besser und die Herzaction ruhiger, wie Pulscurve No. 2 zeigt, die am 8. Dec. 1892 aufgenommen worden ist.

Fall 8. Digitalin zur Regulirung der Herzthätigkeit bei Pneumonia crouposa sinistra.

Fall VII. Curve 1. Vor Digitalinbehandlung.



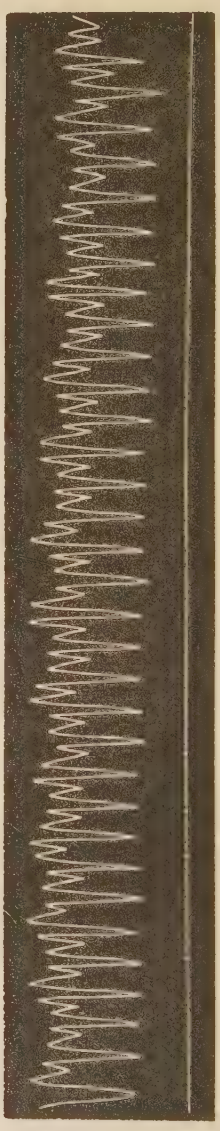
Fall VII. Curve 2. Nach 5 Tagen Digitalinbehandlung.

9. November 1892, 8 h. Vormittags, Patientin Sch., Verena, starke Dyspnoe, Cyanose. Temp. 39 ° C. Puls 120—130.

10 h. Vormittags wurde Curve 1 aufgenommen. Hierauf bekam Pat.

8 mg Digitalin und 2 h. und 6 h. Nachmittags die gleiche Dosis. Abends 7 h., bei einer Temp. von 40,1 ⁰ C. Pulscurve schon normaler. Dyspnoe

Fall VIII. Curve 2. 2 Tage Digitalinbehandlung.



Fall VIII. Curve 1. Vor Digitalinbehandlung.

etwas gewichen. Am folgenden Tage erhielt Pat. wiederum 3×8 mg Digitalin. Temp. schwankt zwischen 38,8—39,3 ⁰ C. Allgemeinzustand besser, Dyspnoe noch mehr gewichen. Vorn oben links Dämpfung. Bronchialathmen. Hinten links überall Dämpfung. Bronchialathmen. Knisterrasseln.

Am 11. November 1892 8 h. Vormittags Temp. 39,3 ° C. Um 9 h. Curve 2 aufgenommen, die vollständig normal geworden. Im Laufe des Nachmittags Krise. Der allmähliche Uebergang von Curve 1 zu Curve 2 war durch in der Zwischenzeit aufgenommenen Curven sehr deutlich zu verfolgen.

Von 16 Patienten, bei denen ich selber Gelegenheit hatte, die Wirkung des Digitalins zu beobachten, war ausser den bei 1—6 mitgetheilten Fällen noch bei weiteren 7 eine deutliche, zum Theil sehr constante Beeinflussung des Circulationsapparates durch das Digitalin zu constatiren, bei dreien blieb hingegen eine Wirkung fast vollständig aus.

Unter den 7 Fällen befanden sich 2 Typhen, 1 Pneumonie, 1 Apoplexie und 1 Vitium cordis mit Peritonitis tuberculosa.

Bei einem der Typhuskranken musste wegen heftiger gastrischer Störungen das vorher verordnete Digitalisinfus ausgesetzt werden. Es wurde an Stelle dessen durch fünf Tage Digitalin gegeben — bis 16 mg täglich — und eine sehr günstige Beeinflussung der Circulationsverhältnisse beobachtet. Der Puls, vorher sehr schwach und frequent, wurde viel kräftiger und langsamer. Gastrische Symptome traten nicht auf, das Mittel wurde willig genommen.

Bei der Apoplexie wurde der Versuch gemacht, das Digitalin subcutan anzuwenden. Hierzu benutzte ich eine Lösung, die 5 mg Digitalin in 1 ccm verdünntem Alkohol enthielt, und der etwas Cocain. muriat. zugesetzt war. Durch Pulscurven wurde auch hier eine Besserung der Circulation constatirt, doch gestattet dieser eine Fall kein sicheres Urtheil über die subcutane Anwendung. Erwähnt sei, dass an den Injectionsstellen sich keine Abscesse gebildet hatten, doch schienen die Injectionen selbst schmerzhaft zu sein.

Von den Herren Dr. Jaquet und Dr. Martig, Assistenzärzten der Baseler Klinik, werden die therapeutischen Versuche mit Digitalin weiter fortgesetzt. Ihrer freundlichen Benachrichtigung verdanke ich die unter Nr. 7 und 8 mitgetheilten Fälle und ausserdem noch drei weitere, in denen die Diurese auf Digitalin hin günstig beeinflusst wurde. Bei mehreren Patienten konnten diese Herren auf Digitalin hin wohl eine deutliche, aber nur vorübergehende Vermehrung der Diurese constatiren. Kamen diese Fälle zur Autopsie, so wurden neben der Endocarditis stets hochgradige degenerative Processe des Herzmuskels gefunden. Hierdurch wird der geringe Erfolg des Digitalins vollkommen verständlich. Digitalis verhält sich ja bekanntermaassen analog unter solchen Umständen.

Bei den oben erwähnten, von mir beobachteten, 3 Fällen mit

negativem Erfolg nach Digitalin hatten bei 2 Patienten Strophantus, Coffein u. s. w. auch keine Wirkung. Die Section hatte auch hier neben den Klappenfehlern fettige Degeneration des Herzmuskels ergeben.

Der dritte Fall bietet aber noch ein anderes Interesse, und deswegen will ich ihn noch kurz mit einigen Worten streifen. Es handelt sich um eine Patientin mit Vitium cordis complicatum, mit allgemeinen Oedemen und starkem Ascites. Die wiederholt vorgenommene mikroskopische Untersuchung des Harns bot keinen Anhaltspunkt für Nephritis. Der in geringen Quantitäten gelassene Urin enthielt nur sehr wenig Albumin.

Patientin bekam durch 8 Tage Digitalin, erst allein, dann noch mit Calomel combinirt, ohne dass jedoch die Diurese zunahm. Hierauf wurden 6,0 g Diuretin p. die gegeben. Die ersten 3 Tage keine Vermehrung der Diurese. Erst vom 4. Tage langsam aufsteigende Harnmengen, die aber bis zum 7. Tage noch nicht 1500 ccm pro Tag erreicht hatten und erst in der 2. Woche auf über 2000 ccm stiegen. Patientin verliess die Klinik sehr gebessert, aber nicht geheilt, da sowohl Oedeme als Ascites noch bestanden. Sie hatte durch 14 Tage Diuretin genommen.

In häuslicher Pflege wurde sie nach ärztlichem Ausweise mit Tinct. Strophanti durch 7 Tage weiter behandelt. Ascites und Oedeme nahmen dabei aber derartig zu, dass Patientin nach dieser Woche wieder die Klinik aufsuchte. Der Allgemeinstatus war ungefähr der gleiche wie bei ihrer ersten Aufnahme. Auch jetzt konnte noch keine Nephritis nachgewiesen werden.

Patientin bekam nun p. die Diuretin 6,0 g und 16 mg Digitalin. Die Diurese betrug gleich am 3. Tage 1900 ccm (beim Eintritt war sie 540 ccm) und am 4. Tage 3000 ccm, um auch die folgenden Tage auf dieser Höhe zu bleiben.

Diuretin mit Digitalin combinirt bewirkte also nicht nur eine raschere, sondern auch eine bedeutend grössere Diurese, als dies vorher Diuretin allein gethan hatte.

Als später die Patientin zur Section kam, wurde nicht nur Endocarditis aller Ostien gefunden, sondern, was schon zu Lebzeiten trotz negativen Befundes vermuthet worden war, auch Nephritis chronica.

Letztere dürfte wohl als Ursache angesehen werden, dass in diesem Falle keine Vermehrung der Diurese auf Digitalin allein eintrat, trotzdem eine geringe Besserung der Circulationsverhältnisse durch die Pulscurven angezeigt wurde. Die Wiedergabe der Curven

unterlasse ich, da dieselbe später im Zusammenhang mit der Besprechung der quantitativen Analyse der in dieser Untersuchung gesammelten Pulsbilder an anderen Orten geschehen soll.

Fassen wir die Ergebnisse der Digitalinwirkung am Menschen kurz zusammen, so ergiebt sich, dass auch hier Digitalin in derselben Weise wie die Digitalis gewirkt hat. Denn nicht nur die Circulation, sondern auch die Diurese wurde in geeigneten Fällen in entsprechendem Sinne beeinflusst.

Bei zwei der Patienten (Fall 1 und 6) war früher auch Digitalisinfus zur Verwendung gekommen und ist daher hier auch ein quantitativer Vergleich zwischen Digitalis- und Digitalinwirkung möglich. Bei dem ersten Fall wurde durch das Digitalin eine grössere Durchschnittsmenge der Diurese erzielt, als bei Digitalistherapie. Es dürfte dies wohl durch den länger fortgesetzten Gebrauch des Digitalins bedingt sein, der bei dem Digitalisinfus wegen der Befürchtung cumulativer Wirkung nicht stattfinden konnte.

Im anderen Falle (Nr. 6) konnte, was Maximal-Harnmengen betrifft, zwischen Digitalin- und Digitaliswirkung, kein quantitativer Unterschied constatirt werden; aber auch hier sprachen die Durchschnittsmengen zu Gunsten des Digitalins.

Nach den bisherigen Erfahrungen muss bei der therapeutischen Anwendung des Digitalins auch dem Umstand Rechnung getragen werden, dass dasselbe, in grösseren Dosen angewandt, auch beim Menschen, ähnlich wie im Thierexperiment, wohl den Blutdruck zu steigern im Stande ist, dabei aber die Diurese nicht vermehrt wird.[1])

In Fällen also, wo es lediglich auf eine Vermehrung der Diurese ankommt, würde man kleinere Gaben anwenden, etwa $3-6 \times 2$ mg oder $2-3 \times 4$ mg p. die. Bei sehr gestörten Circulationsverhältnissen, in denen eine augenblickliche Gefahr von Seiten des Herzens zu befürchten ist, wären dagegen grössere Gaben, $4-6 \times 6$ mg pro die, mehr am Platze.

Dass in geeigneten Fällen Digitalin combinirt mit Diuretin von grossem Nutzen sein kann, entspricht auch vollständig den praktischen Erfahrungen, die man mit einer Combination von Digitalis und Diuretin gemacht hat.

---

1) Ausser dem einen mitgetheilten Falle wurde die gleiche Beobachtung noch bei einem anderen Patienten gemacht.